

*Универзитет "Св. Кирил и Методиј"  
Стоматолошки факултет - Скопје  
Клиника за орална хирургија*

*Цена М. Димова*

***КЛИНИЧКА ЕВАЛУАЦИЈА НА ФИБРИНОЛИТИЧКАТА  
АКТИВНОСТ НА КРВТА ПРИ ОРАЛНО - ХИРУРШКИ  
ИНТЕРВЕНЦИИ***

*-магистерски труд -*

*Скопје, 2002 година*

**Ментор:**

*Проф. д-р. Јордан Јанев д-р. сци.*

*Стоматолошки факултет - Скопје*

**Членови на комисија :** *1. Доц. д-р. Владимир Поповски д-р. сци.*

*Стоматолошки факултет - Скопје*

*2. Проф. д-р. Стојанка Костовска д-р. сци.*

*Медицински факултет - Скопје*

*3. Проф. д-р. Јордан Јанев д-р. сци.*

*Стоматолошки факултет - Скопје*

**Дата на одбрана:** 15.04.2002

**Дата на промоција:** 2002

***СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ - ОРАЛНА ХИРУРГИЈА***

*Задачата не е да се види  
она што уште никој не го видел,  
туку да се мисли  
она што никој не го помислил  
во однос на тоа што секој го гледа.*

*Артур Шопенхауер*

*Посветено на моите родители, Елена и Милан,  
со почит и благодарност.*

*Посебна благодарност му изразувам на мојот ментор проф. д-р. Јордан Јанев за стручните совети, консултации, перманентното интересирање за текот и изработката на магистерскиот труд.*

*Неизмерна благодарност чувствувам кон проф. д-р Стојанка Костовска за големата поддршка и драгоцените совети, за стручните напатствија во изборот на методологијата и корисните сугестии во текот на целиот период на изработката.*

*Во оваа прилика им се заблагодарувам на вработените на Клиниката за орална хирургија при ЈЗО Стоматолошки клинички центар - Скопје, за добрата соработка.*

*Исто така чувствувам искрена благодарност кон персоналот на Оделението за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузија во Скопје, за многу добрата соработка и готовност секогаш да помогнат при изработката на овој труд.*

*Чувствувам благодарност кон Зоран Ваневски и студио "Јофи-Скен" кои помогнаа во техничкото обликување на овој труд.*

*Сакам да ја истакнам емотивната поддршка што за целото време на постдипломските студии и изработката на овој труд ја имав од сопругот Љупчо, синовите Игор и Иван. Им благодарам за разбирањето кое допринесе започнатиот труд да го завршам.*

## **КЛИНИЧКА ЕВАЛУАЦИЈА НА ФИБРИНОЛИТИЧКАТА АКТИВНОСТ НА КРВТА ПРИ ОРАЛНО-ХИРУРШКИ ИНТЕРВЕНЦИИ**

### **АПСТРАКТ**

Суштествената улогата на фибринолитичкиот систем во процесот на хемостазата и учеството на активаторите и инхибиторите на фибринолизата во многубројните физиолошки процеси кај човекот, се застапени сè почесто во современата научна литература.

Недостигот на лични сознанија во врска со оваа област претставуваше предизвик и насока за да се постават целите на овој магистерски труд: да се испита дали орално-хируршките интервенции, како психофизичка и оперативна траума влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем на крвта, односно дали можните промени на ниво на фибринолитичкиот систем на крвта, ќе се манифестираат со препознатлива клиничка слика.

За реализација на поставените цели на испитувањето, на Клиниката за орална хирургија при Стоматолошкиот клинички центар - Скопје, беа опфатени 80 здрави испитаници, со негативна анамнеза за склоност кон спонтано и продолжено крвавење, или тромбоза.

Врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот екстраорален и интраорален преглед, како и по спроведените рендгенграфии и нивната анализа, беа поставени индикации за орално-хируршки интервенции.

Според видот на изведените интервенции, пациентите беа поделени во две групи и тоа: прва група - 40 испитаници со типични екстракции и втора група - 40 испитаници со оперативни орално-хируршки интервенции.

Како контролна група беа 35 испитаници - крводарители.

Влијанието на орално-хируршките интервенции врз вредностите на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем беше оценето преку следење на лабораториски тестови во два временски периоди: пред орално-хируршките интервенции и непосредно по нив.

Како единствени објективни параметри за физикалниот одраз на стресот, беа евидентирани вредностите на крвниот притисок и пулсот пред

интервенциите, по аплицираната локална анестезија, во текот и на крајот на интервенциите.

Контролните прегледи беа извршените 24, 48 часа и седум дена по интервенциите при што беше евидентирано присуството на едем, хематом, болка, алвеолитис и продолжено крвање.

Добиените резултати, нивната статистичка анализа и пресметаните коефициенти на корелација претставуваат обработени вредности на испитуваните параметри од клиничките и параклиничките испитувања.

Кај двете испитувани групи, по екстракциите и оперативните орално-хируршките интервенции, беа утврдени квалитативни и квантитативни промени на тромбоцитите; намален бројот на тромбоцитите ( $p < 0.01$ ) и зголемена агрегација на тромбоцитите со ADP ( $p < 0.05$ ) во однос на истите пред извршените интервенции.

Резултатите од "screening" тестовите покажаа дека во тек на интервенциите настапиле одредени промени во коагулацијата што се гледа од зголемените вредности на тромбинското време по интервенциите во однос на истото пред интервенциите; статистичката анализа сигнификантна разлика ( $p < 0.05$ ).

Тестот на венска стаза покажаа вредности со статистички висока сигнификантна разлика ( $p < 0.01$ ) по извршените интервенции кај двете испитувани групи, кое пак, укажува за степенот на можното оштетување на ендотелот на крвните садови и фибринолитичкиот капацитет во текот на орално-хируршките интервенции.

Специфичниот и селективниот имуноензимски тест за испитување на фибринолитичката активност на крвта покажа зголемени вредности на t-Па и PAI-1 по орално-хируршките интервенции и статистички висока сигнификантна разлика ( $p < 0.01$ ). Тоа зборува дека во текот на орално-хируршките интервенции настанало ослободување на PAI-1 од ендотелот и делумна неутрализација на зголемените вредности на ослободениот t-Па.

Параметрите на фибрино-литичкиот систем покажаа умерена и средно јака меѓусебна позитивна корелација.

Резултатите од испитаните витални параметри, крвниот притисок и пулсот, во текот на екстракциите и оперативните интервенции покажаа статистичка значајна разлика ( $p < 0.05$ ), при анализата на вредностите на дијастолниот крвен притисок и пулсот, што укажува на психичката димензија на орално-хируршките интервенции.

Постои позитивна корелација на повеќето параметри од контролните прегледи со параметрите (t-Па, PAI-1, активаторите и инхибиторите) на фибринолитичкиот систем кај двете испитувани групи.

*Добиените резултати дозволуваат да се заклучи дека:*

- *Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз хемостазата и тоа преку влијанието врз носителите на целулараната и хуморалната хемостаза, важни како паралелни учесници со фибринолитичкиот систем.*
- *Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз фибринолизата со ослободување на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем.*

***Клучни зборови:***

***Екстракција на заб, орална хирургија, фибринолиза, тест на венска стаза, ткивен активатор на плазминогенот (t-PA), инхибитор на ткивниот активатор на плазминогенот (PAI- 1); хеморагија; билка и стрес.***



## CLINICAL EVALUATION OF THE BLOOD FIBRINOLYTIC ACTIVITY DURING ORAL SURGICAL INTERVENTIONS

### ABSTRACT

*The contemporary scientific literature, more frequently, emphasize the essential role of the fibrinolytic system in the process of hemostasis and the participation of the activators and inhibitors in the fibrinolysis within the physiological processes into the human.*

*The lack of personal knowledge, in this domain, has been the challenge and the direction to state the aim in this master thesis. Its primary task was to investigate how the oral surgical interventions, as psychophysical and operative trauma, influence upon the response of the blood fibrinolytic system, i.e., whether the possible changes in the level of the blood fibrinolytic system could be specified by the clinical results from the laboratory tests.*

*For the realization of the aims of the investigation, 80 healthy subjects, with negative anamnesis of tendency for spontaneous and prolonged bleeding, or thrombosis, have been examined in the Clinic for Oral Surgery, at the Faculty of Dentistry in Skopje.*

*The indications for oral surgical interventions have been based on the findings of: the anamneses, extra-oral and intra-oral clinical control, as well as, the findings and analyses of X-ray examinations.*

*According to the interventions that had been done, the patients were divided into two groups: the first group of 40 subjects, were patients with typical tooth extractions; and the second group of 40 subjects were post operative cases with oral surgical interventions. The group of 35 subjects, blood donors, was as a control group.*

*The influence of the oral surgical interventions over the pro-activators and inhibitors of the fibrinolytic system was evaluated with tracking laboratory tests performed in two different intervals: prior the oral surgical interventions and immediately after the surgical interventions.*

*The values of the blood pressure and the pulse, prior the oral surgical interventions; after the applying of the local anesthesia; and immediately after the performed oral surgical intervention, were the only objective parameters for the evident physical reflection of the stress.*

*At the control examinations, after 24, 48 hours and seven days, certain changes like edema, hematoma, pain, dry socket and prolonged bleeding have been presented.*

The obtained results, their statistical analysis, and the evaluation of the coefficients of the correlation are the elaborated values of the examined parameters from the clinical and paraclinical examinations.

After extractions and operative oral surgical intervention, there were observed qualitative and quantitative changes in the platelet status in both examined groups. Namely, the number of thrombocytes was decreased ( $p < 0.01$ ) and their aggregation was increased by ADP ( $p < 0.05$ ) in respect to the values prior to the interventions.

The results from the "screening" tests pointed out certain changes in the coagulation during the oral surgical interventions which is obvious from the increased values of the thrombin time after the interventions, wherefore they are considered statistically significant ( $p < 0.05$ ).

The results from the test on the vein stasis showed a high and statistically significant difference after the performed interventions in both examined groups, which points to the extent of possible damage to the endothelium of the blood vessels and the fibrinolytic capacity in the course of the oral surgical interventions.

The specific and selective immunoenzymatic test on the fibrinolytic activity of blood showed increased values of t-Pa and PAI-1 after the oral surgical intervention and a high statistically significant difference ( $p < 0.01$ ) which proves release of PAI-1 from the endothelium and neutralization of increased values of released t-Pa. The parameters of the fibrinolytic system are characterized by moderate inter-positive correlation.

The results from the tested vital parameters, i.e., blood pressure and pulse during the extractions and surgical intervention pointed to statistic significance ( $p < 0.05$ ) in the analysis of the values of the diastolic blood pressure and pulse, and hence to the psychological dimension of the oral surgical interventions.

There is a positive correlation between most of the parameters from the control examinations and the parameters (t-Pa, PAI-1, pro-activators and inhibitors) of the fibrinolytic system in both examined groups.

The results obtained lead to the following conclusions:

- Oral surgical interventions affect the hemostasis through their effect upon the carriers of the cellular and humoral hemostasis, which are important since they are closely associated with the functioning of the fibrinolytic system.
- Oral surgical interventions also affect the fibrinolysis through the effect upon the proactivators and inhibitors of the fibrinolytic system.

**Key words:**

**Tooth extraction, oral surgery, fibrinolysis, test of vein stasis, tissue type of Plasminogen Activator (t-PA), Plasminogen Activator Inhibitor (PAI-1), hemorrhage, pain and stress.**

---

## ЛИСТА НА КРАТЕНКИ И ОЗНАКИ

- $\alpha_2$ -AP** -  $\alpha_2$  - антиплазмин
- $\alpha_2$  MG** -  $\alpha_2$  - макроглобулин
- FDPs** - фибрин деградациони продукти
- HMWK** - (High-molekular weight kininogen)  
високо-молекуларен кининоген
- HRG** - (Histidine - rich glycoprotein)  
гликопротеин богат со хистидин
- PAI-1** - (Plasminogen activator inhibitor-1)  
инхибитор на активаторот на плазминоген - 1
- PAI-2** - (Plasminogen activator inhibitor-2)  
инхибитор на активаторот на плазминоген - 2
- PAI-3** - (Plasminogen activator inhibitor -3)  
инхибитор на активаторот на плазминоген - 3,
- PARH** - (Plasminogen activator releasing hormon)  
хормон којшто ослободува активатор на плазминоген
- PLG** - плазминоген
- t-PA** - (tissue-type plasminogen activator)  
ткивен тип на активатор на плазминогенот
- TVS** - тест на венска стаза
- u-PA** - (urokinase-type plasminogen activator)  
урокиназен тип на активатор на плазминогенот
- UK** - урокиназа

## СОДРЖИНА

1.	<b>Вовед</b> .....	1
2.	<b>Теоретски основи за системот на хемостаза - активирање и инхибирање</b> .....	3
2.1	Крвните садови и хемостазата.....	4
2.2	Улога на тромбоцитите во хемостазата.....	5
2.3	Коагулација на крвта.....	6
2.3.1	Механизам на дејствување на системот на коагулација.....	8
2.3.2	Внатрешен пат (Intrinsic pathway).....	8
2.3.3	Надворешен пат (Extrinsic pathway).....	10
2.3.4	Формирање на фибрин.....	10
2.4	Фибринолитички систем.....	10
2.4.1	Плазминоген.....	12
2.4.2	Активатори на на плазминогенот.....	12
2.4.3	Физиолошки инхибитори на фибринолизата.....	13
2.4.4	Механизам на дејствување на фибринолитичкиот систем.....	14
2.4.5	Однос на системот на коагулација и фибринолиза.....	16
3.	<b>Преглед на литературата</b> .....	17
4.	<b>Цел и предмет на трудот</b> .....	30
5.	<b>Материјал и метод на испитување</b> .....	31
5.1	Материјал - истражувачки примерок.....	31
5.2	Метод на испитување.....	32
5.2.1	Анамнеза, клинички преглед и терапија.....	32
5.2.2	Лабораториски испитувања.....	33
5.2.2.1	Определување на бројот на тромбоцити.....	34
5.2.2.2	Определување на хематокритот.....	34
5.2.2.3	Определување на агрегација на тромбоцитите по Born, со ADP и колаген.....	34
5.2.2.4	Основни тестови за испитување на хемостазата.....	34
5.2.2.4.1	Протромбинско време според Quick.....	34

5.2.2.4.2	Тромбинско време според Houge.....	34
5.2.2.4.3	Активирано парцијално тромбoplastинско време.....	35
5.2.2.5	Специфични тестови на системот на фибринолиза.....	35
5.2.2.5.1	Тест на венска стаза -TVS (Nilsson IM, Robertson B.).....	35
5.2.2.5.2	Селективно определување на активаторот на фибринолизата ткивен плазминоген активатор-antigen (t-PA Ag).....	35
5.2.2.5.3	Селективно определување на инхибиторот на активаторот на плазминогенот Plasminogen activator inhibitor 1-antigen (PAI-1 Ag)...	36
5.2.3	Следење на виталните параметри.....	37
5.2.4	Контролни прегледи.....	37
5.3.	Статистичка обработка на податоците.....	38
	<b>Резултати</b> .....	39
6.	Анализа на структурата на истражувачкиот материјал.....	39
6.1	Резултати за вредностите на тромбоцити и хематокрит.....	40
6.2	Резултати од агрегацијата на тромбоцитите по Born, со ADP и 6.3 колаген.....	42
6.4	Резултати од скрининг тестовите.....	43
6.5	Резултати од параметрите на фибринолизата.....	45
6.5.1	Резултати од тестот на венска стаза.....	45
6.5.2	Анализа на разлики од тестот на венската стаза кај контролната, I и II група испитаници .....	46
6.5.3	Резултати од средните вредностите на t-PA и PAI-1.....	49
6.5.4	Анализа на разликите на средните вредностите на t-PA и PAI-1 помеѓу контролната, I и II група испитаници.....	50
6.6	Резултати од средните вредности на виталните параметри.....	53
6.6.1	Резултати од средните вредности на систолниот и дијастолниот притисок.....	53
6.6.2	Анализа на разликите на средните вредности на крвниот притисок.....	56
6.6.3	Резултати од средните вредности на пулсот.....	58
6.6.4	Анализа на разликите на средните вредности на пулсот.....	60
6.6.5	Резултати за присуството на страв и болка, пред и во	

	<i>текот на интервенциите.....</i>	<i>61</i>
	<i>Резултати од податоците за присуството на страв, пред и во</i>	
<i>6.6.5.1</i>	<i>текот на интервенциите.....</i>	<i>61</i>
	<i>Анализа на разликите за присуството на страв, пред и во</i>	
<i>6.6.5.2</i>	<i>текот на интервенции .....</i>	<i>62</i>
	<i>Резултати од податоците за присуството на болка, пред и во</i>	
<i>6.6.5.3</i>	<i>текот на интервенциите.....</i>	<i>62</i>
	<i>Анализа на разликите на податоците за присуството на</i>	
<i>6.6.5.4</i>	<i>болка, пред и во текот на интервенциите.....</i>	<i>64</i>
	<i>Резултати од контролните прегледи.....</i>	<i>65</i>
<i>6.7</i>	<i>Резултати од присуство на едем и хематом при</i>	
<i>6.7.1</i>	<i>контролните прегледи .....</i>	<i>65</i>
	<i>Анализа на разликите на податоците за присуството на.</i>	
<i>6.7.2</i>	<i>едем и хематом при контролните прегледи.....</i>	<i>67</i>
	<i>Резултати за наодот на болка и алвеолитис при</i>	
<i>6.7.3</i>	<i>контролните прегледи .....</i>	<i>69</i>
	<i>Анализа на разликите на податоците за присуството на</i>	
<i>6.7.4</i>	<i>болка и алвеолитис во текот на контролните прегледи.....</i>	<i>71</i>
	<i>Резултати од податоците за наод на продолжино крвавење</i>	
<i>6.7.5</i>	<i>во текот на контролните прегледи и нивна анализа.....</i>	<i>73</i>
	<i>Резултати за состојбата на тризмус во текот на контролните</i>	
<i>6.7.6</i>	<i>прегледи.....</i>	<i>73</i>
	<i>Анализа на резултатите од наодите на тризмус во текот на</i>	
<i>6.7.7</i>	<i>контролните прегледи.....</i>	<i>74</i>
	<i>Резултати од Пирсонов коефициент на корелација, кај два</i>	
<i>6.8</i>	<i>параметра со нумерички белези.....</i>	<i>75</i>
	<i>Резултати од Spirman - ов коефициент на корелација кај серии</i>	
<i>6.9</i>	<i>со атрибутивни белези.....</i>	<i>78</i>
<i>7.</i>	<i>Дискусија.....</i>	<i>93</i>
<i>8.</i>	<i>Заклучок .....</i>	<i>110</i>
<i>9.</i>	<i>Литература.....</i>	<i>112</i>

*ВОВЕД*

---

## 1. ВОВЕД

Течната состојба на крвта и циркулацијата во затворен срцево-садовен систем, овозможува одржување на нормални физиолошки процеси во сите клетки. Речиси сите ткива и органи вршат функции кои придонесуваат во воспоставувањето на физиолошките клеточни процеси. Човечкиот живот е зависен од течната состојба на крвта. Оваа карактеристика на крвта е условена од складното заемно дејство на крвните садови, тромбоцитите, факторите на засирување на крвта и фибринолитичкиот процес, со нивните активатори и инхибитори.

Системот на хемостаза како интегрален елемент на биолошкиот хомеостатскиот механизам на човекот, непосредно учествува во процесот на одржување на функционалниот интегритет на организмот. Хемостазата претставува резултат на воспоставена природна контрола врз активирањето на функциите во процесите на создавањето на тромбоцитниот хемостатски чеп, коагулацијата и фибринолизата. Односно, активностите на системот на хемостазата се резултат на тенденцијата за воспоставување на рамнотежа меѓу коагулацискиот и фибринолитичкиот систем - *одржување на хомеостатската хемостаза - Miller (1986)*<sup>49</sup>. Во таа смисла, хомеостатската хемостаза е еден од најдинамичните процеси во човечкиот организам на постојано и чувствително балансирање помеѓу механизмите кои доведуваат до коагулација на крвта и оние кои ја инхибираат.

Првенствено, активноста на системот на хемостаза се остварува во васкуларното корито. Меѓутоа, тој директно учествува во процесите на обновувањето на ткивата по траума, како и во сложените механизми на воспалителните процеси, во кои се остварува двосмерна меѓуреакција на клетките и меѓуклеточното градбено ткиво. Од тие причини, системот на хемостаза се смета за сеопфатен, витален и функционален комплекс и токму поради тие атрибути на овој систем се придава особено внимание и важност.

Динамичната рамнотежа на хемостазата исто така е одржувана и од множеството носители на други функции. Таквата основа ја претставуваат заемните односи меѓу ендокриниот и нервниот систем од една страна, и другите органски системи од друга страна. Трансформацијата на сигналите во одговор е функција на целуларните и хуморалните фактори на системот на хемостазата. Тоа може да се претстави како интеграција на функциите на органските системи со функциите на целуларните (полиморфонуклеарни леукоцити, макрофаги, тромбоцити и ендотелни клетки) и хуморалните фактори на хемостазата. Одговорни за хуморалната фаза на хемостазата во прв ред се компонентите на коагулацискиот, фибринолитичкиот и кинин-кининоген системот, додека секундарно се вклучени и многу други хуморални



фактори од повеќе органски системи.

Современите научни сознанија за хемостазата <sup>49, 51, 69, 71</sup>, ѝ даваат посебно индикативна улога на фибринолизата. За тоа, од каде потекнува фибринолитичката активност на крвта дискутирано е многу, но како најчести примери се наведуваат состојбите на интензивната физичка активност, стресот, венската оклузија или состојбата непосредно по умирање.

Во испитувањата на многу автори проследено е влијанието на *хируршкиот стрес* и *опративната траума* <sup>35, 82, 86, 97</sup>, врз одредени параметри на коагулацијата и фибринолизата на крвта. Така, повеќе автори во своите наоди укажуваат дека зголемените вредности на *ткивниот активатор на плазминогенот (t-PA)* и *инхибиторот на активаторот на плазминогенот (PAI-1)* може да послужат како најсензитивни маркери за виталната реакција кон хируршкиот стрес.

Имено, хируршката траума, нарушувајќи го интегритетот на васкуларното корито, влијае врз системот за хемостаза и е во состојба да доведе до преминација на една од спротивставените компоненти на хемостазниот систем. Честопати, таа преминација може да биде со препознатлива клиничка слика, но, може да остане и само во рамките на лабораториската верификација, односно да предизвика промени само во одделни параметри на хемостазниот одговор.

Исто така, *хируршката траума* и *модифицираниот ефект на болката* се можни причини за иницирањето на некои компликации, како што се инфекцијата и хеморагијата, а како последица на директно активирање на одделни хуморални супстанции.

Оралните хирурзи во својата секојдневна работа наидуваат на потешкотии во врска со периперативната проценка на функцијата на коагулацијата и фибринолизата. Следењето на хемостазата во овој период сè уште не претставува рутинска лабораториска практика.

Затоа, особено е важно да се потенцира дека појавата на патолошки промени во која и да било компонента од системот на хемостазата, па и од фибринолитичкиот систем, односно нарушувањата кои доведуваат до дизбаланс на хемостазниот еквилибриум, може да резултираат со крвање или тромбоза.

*ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ*

---

## 2. ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ ЗА СИСТЕМОТ НА ХЕМОСТАЗА - АКТИВИРАЊЕ И ИНХИБИРАЊЕ

Хемостазата е физиолошки процес кој претставува одговор на повредените крвни садови, со цел, да се спречи губењето на крв и прекумерното крвавење. Нормалната хемостаза е суштествен показател за заедничката функција на крвоносното корито и хемостазниот систем. Со тоа се остварува примарната задача на системот за хемостаза - да се одржи крвта во течна состојба, сè до моментот кога ќе се појави потреба од запирање на крвавењето, како и настојувањето да се зачува интегритетот на васкуларниот систем. Исто така, системот на хемостаза го спречува заживотното создавање на тромб во срцево-садовниот систем, како и одржувањето на циркулирачка крв во васкуларниот базен.

Први научни сознанија за коагулацијата дал *Malpighi (1686)*<sup>69</sup>, кој во средината на седумнаесеттиот век ги сепарирал фибринските влакна на крвниот сосирок од крвните клетки и серумот, и микроскопски ги анализираше нивните морфолошки карактеристики.

Прашањето за хемостазата е предмет на интензивно интересирање повеќе од сто години<sup>8,10</sup>. Сознанијата на *Schmidt и Hammarsen (1892)* биле искристализирани од *Fuld и Spiro (1904)*. Потоа *Morawitz (1905)* ја поставил и ја дефинирал класичната, ензимска теорија на коагулацијата на крвта<sup>69</sup>. Од поставувањето на ензимската теорија до денес, регистрирани се бројни сознанија за хемостазата на молекуларно ниво. Постојат бројни податоци и широк спектар на сознанија за *основните фактори на хемостазата (крвните садови, тромбоцитите, коагулацијата, фибринолизата)*, за функциите на тромбоцитите и нивната плазмена мембрана, за мазните мускули и еднотелните клетки на крвните садови, за биохемијата на коагулациските фактори и за фибринолитичките проактиватори, за генетиката на хеморагичните дефекти и за многу други аспекти на комплексниот систем на хемостаза.

Имено, теоријата на *Astrup*<sup>10</sup> од 1952 година се однесува на течната состојба на крвта и нејзините специфични карактеристики, кои се производ на постојаната динамична рамнотежа помеѓу продукцијата на фибрин и неговата деградација, т.е. коагулацијата и фибринолизата. Која и да било грешка во тој еквилибриум може да доведе до тромбоза или хеморагија. Тој потенцира дека нарушената хемостаза е резултат или од дефицитна коагулација (нарушено таложење на фибрин) или од нарушена фибринолиза (неправилно растворање на фибрин).

Успешното остварување на основната улога на системот на хемостаза го детерминираат четири подеднакво релевантни и меѓу себе поврзани

функционални делови, кои стапуваат во интер-реакција: макро и микроваскуларните фактори, тромбоцитите, коагулацискиот и фибринолитичкиот систем; тие во суштина се мултиензимски системи со свои активатори и инхибитори.

Процесот на хемостаза се одвива етапно, на веќе познатиот начин:

- ♦ контракција на оштетениот крвен сад;
- ♦ адхезија на тромбоцитите на местото на настанатата лезија на ѕидот од крвниот сад;
- ♦ реверзибилна агрегација на тромбоцитите (формирање на примарен, лабав тромб);
- ♦ иреверзибилна агрегација на тромбоцитите и нивна контактна метаморфоза - процес на т.н. примарна хемостаза; детерминиращка улога во процесот на примарната хемостаза, неспорно, играат тромбоцитите, факторот v.Willebrand и ендотелот на крвните садови.
- ♦ коагулација на плазмата со учество на коагулациските фактори и формирање на фибрин, т.е. секундарна хемостаза;
- ♦ физиолошка фибринолиза која претставува последна фаза на хемостазата; растворање на настанатиот тромб, со активирање на системот на фибринолиза, отстранување на истиот од крвното корито со цел да се воспостави нормален тек на крвта.

## **2.1. КРВНИТЕ САДОВИ И ХЕМОСТАЗАТА**

Во течна состојба, крвта циркулира во затворен срцево-садовен систем. При процесот на хемостазата учествуваат повеќе структури на крвните садови, ендотелните клетки и субендотелните структури, и тоа: колагенот, еластинот, мазните мускулни клетки, фибробластите, меѓуклеточниот матрикс и базалната мембрана.

Нормалниот ендотел е природна бариера која го спречува излегувањето на крвта од крвните садови, контактот на крвта со субендотелните структури и создавањето на тромб. Неоштетените ендотелни клетки не ги активираат ниту тромбоцитите, ниту факторите на засирување на крвта, ниту пак фибринолитичкиот систем.

При повреда на ендотелот или негово исчезнување, неизбежно е активирањето на хемостазата. Се смета дека повеќекратната функција на ендотелот е овозможена преку постоењето на многубројни рецептори (или влезни врати) како што се рецепторите за тромбин, плазмин, хепарин,  $\alpha_2$ -макроглобулин, вазопресин, тромбомодулин. На ендотелната клетка се наоѓаат приближно околу 30.000 рецептори за тромбинот. Сврзаниот тромбин за рецепторите предизвикува зголемено лачење на хормон кој го ослободува

активаторот на плазминогенот (*plasminogen activator releasing hormon - PARH*)<sup>49</sup>. Овој хормон влијае на отпуштањето на активаторот на плазминогенот од ткивата (*t-PA*). Тоа директно доведува до зголемена и забрзана синтеза и излучување на активатори на плазминогенот од ткивата и ендотелните клетки или истиот ефект се постигнува со посредно дејствување преку зголемено лачење на катехоламините.

Во микрозомната фракција на ендотелот се наоѓа факторот *XII*. Со неговото активирање преку факторот *XI* се активира внатрешниот пат на коагулацијата, но исто така и фибринолизата, потоа комплементот, кининот и ренинот. Од сидот на крвниот сад се ослободува ткивниот тромбoplastин - фактор *III*, составен дел на сите клеточни мембрани, со кој започнува внатрешниот пат на коагулацијата<sup>55</sup>.

Локалната вазоконстрикција која е краткотрајна овозможува намалување на крвотокот на местото на повредените крвни садови, со што се овозможува локално повисока концентрација на вазоконстрикторните супстанции, потоа се забрзува контактот на тромбоцитите и коагулациските фактори со местото на повредата, а со тоа и активирањето на тромбоцитите и отпочнувањето на процесот на коагулација.

## **2.2. УЛОГА НА ТРОМБОЦИТИТЕ ВО ХЕМОСТАЗАТА**

Тромбоцитите во физиолошки услови, учествуваат во примарната хемостаза. При тоа претрпуваат морфолошки и биохемиски промени. Во рамките на хемостатскиот одговор на повредата на крвни садови, учеството на тромбоцитите се изразува преку неколку реакции: адхезија, секреција, агрегација и фузија, активација на коагулацискиот систем (и други системи на хомеостазата).

Првичниот одговор на тромбоцитите е нивното адхерирање за колагенот во субендотелниот простор под местото на повредените ендотелни клетки. Адхезијата се објаснува како електростатско привлекување на позитивно наелектризираните тромбоцити од негативно наелектризираните влакна на субендотелот (*Bloom, 1981*)<sup>10</sup>. Адхезијата на тромбоцитите предизвикува појава на низа метаболични реакции, преку кои се воспоставува трајна промена на тромбоцитите, нивна агрегација и секреторна активност (реакција на ослободување). Активираниите тромбоцити ослободуваат бројни физиолошки активни супстанции (*ADP, ATP, серотонин, фибриноген, калциум, фактор V, фактор VIII R: vWf*). Истовремено, со адхезијата на тромбоцитите се активира механизмот на коагулација и ткивниот тромбoplastин излегува од оштетените клетки.

Агрегацијата на тромбоцитите на местото на повредата, предизвикана од *ADP* и *тромбоксан A<sub>2</sub>*, создава можности тромбоцитите кои се во соседството да бидат агрегирани, со што тромбоцитната маса од агрегирани тромбоцити се зголемува. Се смета дека за адхезијата не е потребна енергија, но затоа за агрегацијата е потребна енергија во форма на *ADP*, што се ослободува од оштетените ткива, адхерираните тромбоцити и еритроцитите.

Понатаму, поради контракција на цитоскелет (*тромбосподинот*), настанува разградба на тромбоцитите која се именува како вискозна метаморфоза, чиј краен резултат е т.н. бел тромб (*Holmsen, 1985*)<sup>69</sup>. Во почетокот агрегацијата е реверзибилен процес, кој со вискозната метаморфоза станува иреверзибилен процес. Клучен настан во примарната хемостаза е формирањето на хемостатскиот чеп преку адхезијата и агрегацијата.

"Армирањето" на хемостатскиот чеп со фибринските влакна е производ на главниот настан во секундарната хемостаза, претворањето на фибриногенот во фибрин. Тромбоцитите на својата површина имаат апсорбирано густ слој на плазма компоненти од хуморалната хемостаза, кои го овозможуваат стартот на коагулациониот процес (*Bloom, 1981 Sanford, 1981*)<sup>10</sup>.

Ако бројот на тромбоцитите е помал од одредена граница или со дефектна способност за агрегација, постои сериозна опасност од дефекти во коагулациониот процес. Всушност, агрегацијата на тромбоцитите е многу важен момент во хемостазата, бидејќи истиот неразделно ги поврзува целуларниот и хуморалниот систем на хемостазата.

Примарно одговорни за хуморалната фаза на хемостазата се во прв ред компонентите на коагулациониот, фибринолитичкиот систем и кинин-кининоген системот, додека секундарно се вклучени и многу други хуморални фактори од повеќе органски системи.

### 2.3. КООГУЛАЦИЈА НА КРВТА

Коагулацијата е процес на сосирување на крвта кој е прилично сложен и зависен од многу чинители. Прво фамилно заболување кое се опишува, а познато уште од старо време е хемофилијата. Индивидуите кои биле заболени од ова заболување се опишани многу подоцна. Во 1803 *John Otto*, а потоа и *John Hay* во 1813, потврдуваат дека женскиот пол е носител и пренесувач на ова заболување<sup>69</sup>.

Францускиот физиолог *de Blainville (1834)* веројатно е заслужен за првичните сознанија за учество на ткивниот фактор во процесот на коагулација, додека *Schmidt (1861)* ја предложил хипотезата за конверзијата на протромбин во тромбин, која за научниците во 19-от век била сомнителна<sup>8</sup>. Во 1863 *Lord Lister* прв го претпоставува можниот внатрешен пат - "*intrinsic*

*pathway*" на коагулацијата. *Morawitz (1905)* ја предлага класичната, ензимска теорија на коагулација на крвта формулирајќи ја како водопадна, односно каскадна теорија (хипотеза) со четири фактори: фактор *I* - фибриноген, фактор *II* - протромбин, фактор *III* - ткивниот фактор и фактор *IV* - калциум јони. Првите дефицити врз основа на оваа поедноставена шема биле дадени од *Nolf* во 1908<sup>65</sup>.

Врз основа на интензивните откритја и прецизирања на одделни фактори кон почетокот и средината на минатиот век (*F.V - Quick 1957, Owren 1947; F.VII - Alexandar et al., 1951; F.X - Houge et al. 1957, Telfer et al. 1956; F.IX - Biggs 1952; F. XII - Hageman 1955*), базичниот концепт на *Morawitz* за каскадниот механизам на коагулацијата е дополнет и рedefиниран од *Davie & Ratnoff (1964)*. *Macfarlane* во 1964 дефинитивно го допрецизирал и конечно истиот во таква форма опстојува и во денешно време, дополнет со мноштво активатори и инхибитори како и многу интермедиерни продукти, така што добива карактеристики на многу сложен систем<sup>69</sup> (табела 1).

ФАКТОР	СИНОНИМИ	Молек. тежина	Конц. во плазма (mg/dl)	<i>in vivo</i> полу-живот (часови)
<b>I</b>	<i>Fibrinogen</i>	340,000	200-400	100-150
<b>II</b>	<i>Prothrombin</i>	70,000	10	50-80
<b>III</b>	<i>Tissue thrombolastin (ткивен фактор)</i>	44,000	0	
<b>IV</b>	<i>Јони на калциум</i>	40	9-10	
<b>V</b>	<i>Proaccelerin (лабилен фактор)</i>	330,000	1	24
<b>VII</b>	<i>Проконвертин (стабилен фактор)</i>	48,000	0.05	6
<b>VIII</b>	<i>Antihemofilen globulin (AHG)</i>	330,000	0.01	12
<b>vWf</b>	<i>von Willebrand-ов фактор</i>	(250,000)n*	1	24
<b>IX</b>	<i>Christmas-ов фактор</i>	55,000	0.3	24
<b>X</b>	<i>Stuart-Prower-ов фактор</i>	59,000	1	25-60
<b>XI</b>	<i>Претходник на тромбопластинот</i>	160,000	0.5	40-80
<b>XII</b>	<i>Hageman-ов фактор</i>	80,000	3	50-70
<b>XIII</b>	<i>Фибрин стабилизирачки фактор (FSF)</i>	320,000	1-2	150
<i>Prekallikren</i>	<i>Fletcher-ов фактор</i>	85,000	5	35
<i>HMWK (kininogen)</i>	<i>Fitzgerald, Flauijeas или Williams-ов фактор; коф-р на контакт. активирање</i>	120,000	6	150

\* n покажува број на субединици

**Табела 1.** Именик на факторите на коагулација и некои нивни својства<sup>69</sup>

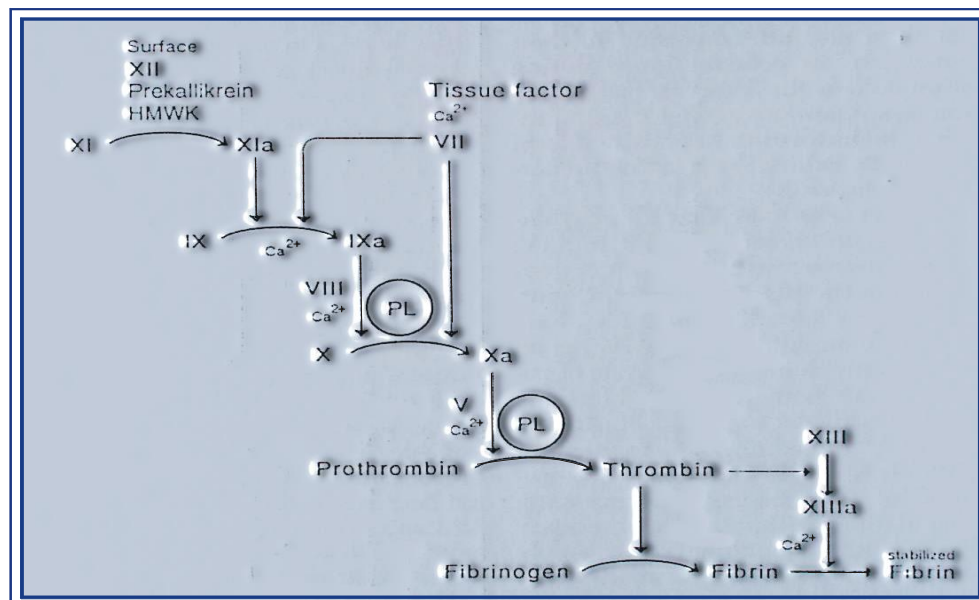
Коагулацијата се одвива во неколку етапи и тоа:

- контактна фаза,
- фаза на создавање на крвен тромбопластин, до кој се доаѓа по ткивен (*extrinsic*) и плазмен (*intrinsic*) пат,
- генерирање на тромбин,
- создавање на фибрин и негово топење (фибринолиза).

Во основа, процесот на коагулација на крвта е сложен биохемиски процес во кој со мала стимулација на почетните фактори се отпочнува експлозивно формирање на тромбин. Тоа претставува долга низа на протеолитични реакции во кои по одреден редослед се вклучуваат сите коагулациски фактори во циркулацијата.

### 2.3.1. МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ НА СИСТЕМОТ НА КОАГУЛАЦИЈА

Коагулацијата може да се иницира преку два различни спроводни патишта: внатрешен спроводен пат (*зависен од фактор XII*) и надворешен спроводен пат (*зависен од тромбoplastин*). Разликата меѓу овие два патишта е во активацијата на X-от фактор и истите го делат заедничкиот пат по конверзијата на X-от фактор (слика 1).



Слика 1. Шема на коагулација на крвта

Легенда: PL - тромбоцити или фосфолипиди, HMWK - високо молекуларен кининоген

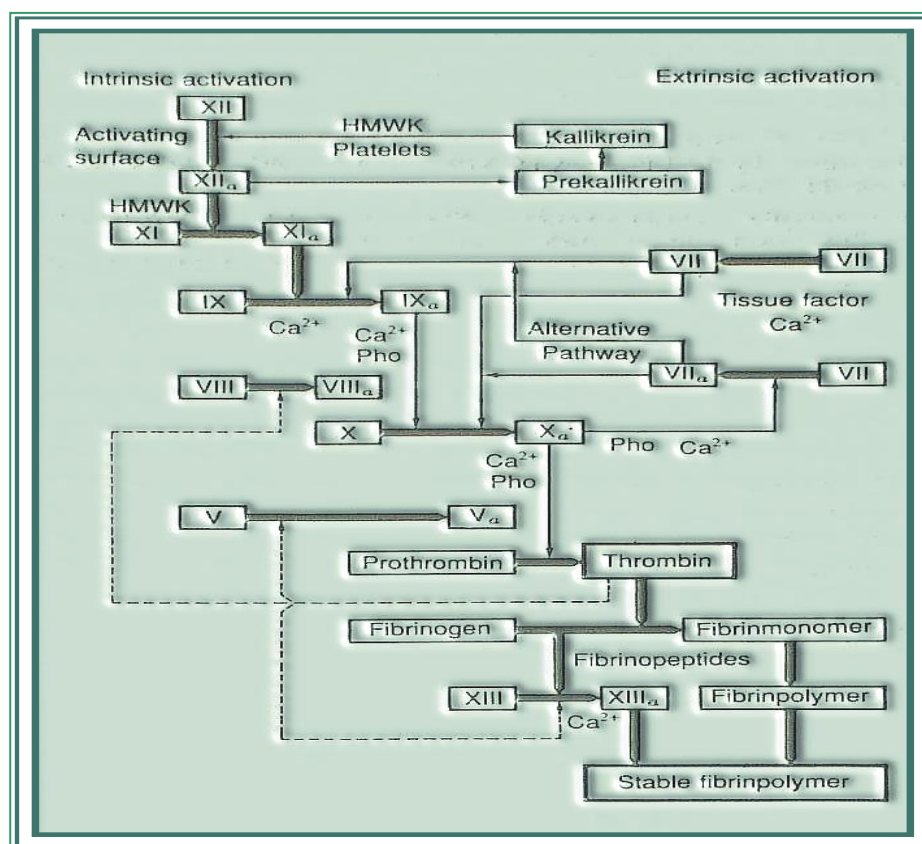
### 2.3.2. ВНАТРЕШЕН ПАТ (INTRINSIC PATHWAY)

Внатрешниот пат на коагулација започнува со врзувањето на факторот XII на локацијата на повредениот крвен сад. Предложено е дека бавно активирачкиот автокаталитички механизам е одговорен за активирање на факторот XII, кој потоа го претвора прекаликреинот во каликреин. Со процесот на реципрочна активација каликреинот рапидно го претвора факторот XII во неговата активна форма.



Овие реакции се во врска со локалното оштетување на ткивото и со експозицијата на фосфолипидите, вклучувајќи ја површината на активираниите тромбоцити. Факторот *XIIa* го активира факторот *XI* во присуство на високо молекуларен кининоген (*HMWK*), но факторот *XI* исто така може да биде активиран директно со реакцијата на каликреинот. Активираниот фактор *XI* го активира факторот *IX*, кој исто така може да биде активиран и од факторот *XII*. Факторот *XI* може да биде активиран како преку внатрешниот така и преку надворешниот пат. Факторот *IXa* го активира факторот *X* во присуство на калциум, фосфолипиди и факторот *VIII* (слика 2).

Целиот овој процес се одвива во присуство на активираниите тромбоцити (Walsh, 1984; Kaplan & Silveberg, 1987)<sup>69</sup>.



Слика 2. Симплифицирана шема на коагулацискиот систем модифицирана од Jespersen, 1987

**Легенда:** Fibrinogen - фактор I; Prothrombin - фактор II; tissue factor - ткивен тромбопластин, фактор III; Ca<sup>2+</sup> - фактор IV; factor V - проакцелерин; factor VII - проконвертин; factor VIII - антихемофилен фактор A; factor IX - антихемофилен фактор B; factor X - Stuart-Prower-ов фактор; factor XI - претходник на тромбопластин; factor XII - Nageman-ов фактор; factor XIII - фибринстабилизирачки фактор; HMWK - високо молекуларен кининоген, Fitzgerald-ов фактор; prekallikrein / kallikrein – Fletcher - ов фактор; Pho - фосфолипид.

Факторот *VIII* не е ковалентно поврзан за факторот *v.Willebrand*. Тромбинот го дисоцира комплексот, со што факторот *VIII* може да реагира со факторите *IXa* и *X*. По активирањето на факторот *X*, се формира комплекс од факторот

X, факторот V и калциумот, којшто го активира протромбинот во тромбин, последен активен ензим на коагулацискиот систем (Walsh, 1985; Ingerslev, 1990)<sup>69</sup>.

### 2.3.3. НАДВОРЕШЕН ПАТ (EXTRINSIC PATHWAY)

Активирањето на надворешниот пат е иницирано од ткивниот тромбoplastин на страната од повреденото ткиво. Ткивниот тромбoplastин е присутен во различни клетки во сидот на крвниот сад (вклучувајќи ги ендотелните клетки, мазните мускулни клетки и фибробластите) и исто така е докажан во моноцитите и макрофагите. Кога фактор VII ќе се сврзе со ткивниот тромбoplastин и калциумот, во бавниот процес се приклучуваат факторите IX и X. Процесот е многу побрз по конверзијата на врзаниот фактор VII во неговата активирана форма - VIIa. (Gonias & Pizzo, 1986)<sup>69</sup>.

Алтернативниот спореден пат на факторот VIIa и активирањето на факторот IX до неодамна било необјаснето. Преку овој алтернативен (спореден) пат активирањето на факторот X е засилено (амплифицирано) од комбинираниите ефекти на факторот IXa и фактор VIII активиран од тромбин.

Како резултат на ова, се смета дека факторите VIII и IX не припаѓаат исклучително само на внатрешниот систем, туку исто така се инволвирани и во надворешниот систем на активирање (Hemker, 1984; Osterud, 1984; Jespersen, 1987; Gram, 1990)<sup>49</sup>. По активацијата на факторот X, внатрешниот и надворешниот пат се составуваат (слика 2).

### 2.3.4. ФОРМИРАЊЕ НА ФИБРИН

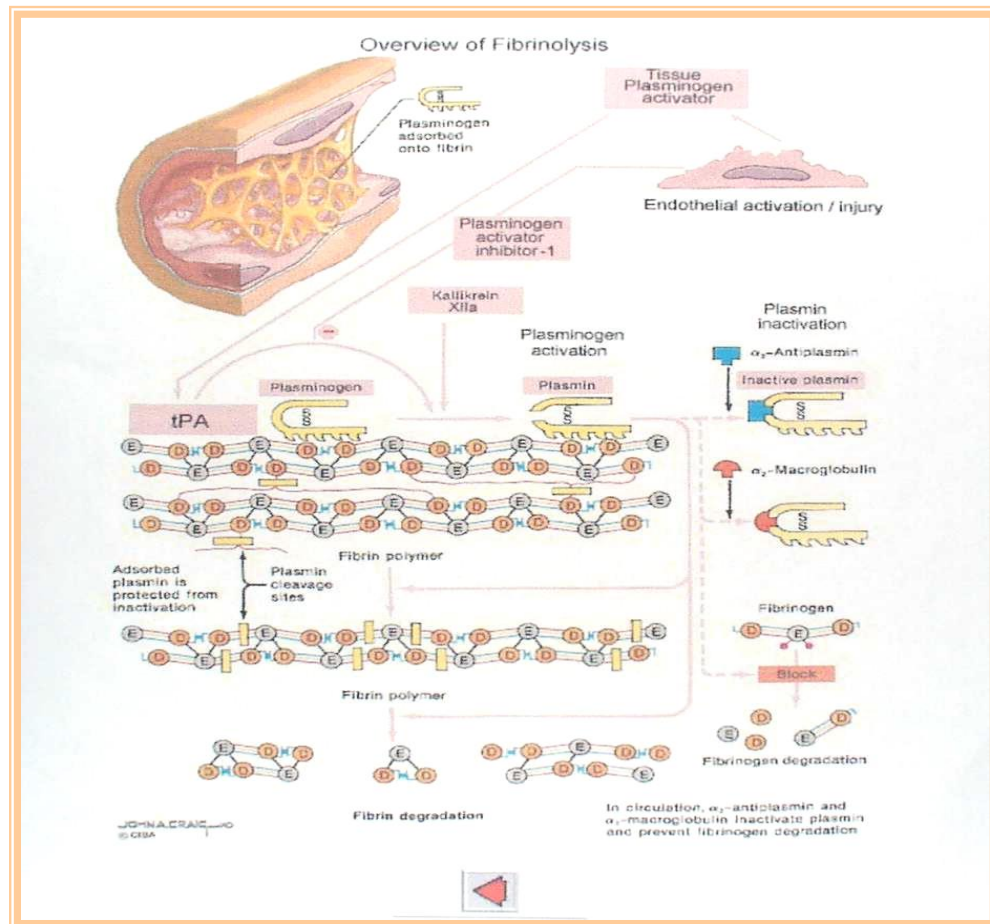
Конверзијата на фибриноген во фибрин поминува во три последователни чекори. Во присуство на активираниот фактор XIII и  $Ca^{2+}$ , фибринските полимери ковалентно се вкрстуваат со  $\alpha$  и  $\gamma$  синџирите (Doolittle, 1981)<sup>10</sup>. Депонираниот фибрински сосирок обезбедува не само хемостатски чеп, туку конституира и матрикс за клеточна миграција и припојување за време на процесите на ткивната репарација.

## 2.4. ФИБРИНОЛИТИЧКИОТ СИСТЕМ

Физиолошката фибринолиза е дефинирана како разградување на фибринот со ензимот плазмин. Конверзијата на проензимот плазиноген во активен ензим плазмин е фундаментална фаза во процесот на активирањето. Фибринолитичкиот систем, исто како и коагулацискиот, има ензимски карактер така што каскадниот ензимски систем ја контролира конверзијата на

плазминогенот во плазмин, со помош на серија активатори и инхибитори, кои се во постојана динамичка рамнотежа (слика бр. 3).

Повеќето од компонентите на фибринолитичкиот систем биле идентификувани меѓу 30-тите и 50-тите години на овој век, но во последниве дваесетина години сознанијата достигнуваат најголем подем. Прв поширок преглед бил даден од *Astrup* во 1956 година и *Fearly* во 1973 година.



Слика 3. Преглед на процесот на фибринолиза

Овој систем има исклучителна важност во хомеостазата на човекот бидејќи интраваскуларниот тромб е во функционална зависност од фибринолитичкиот систем. Покрај улогата да го лизира фибринот на местото на повредата на крвниот сад, фибринолитичкиот систем учествува и во други важни процеси како на пример:

- при инфламација и ткивна репарација,
- при овулација и ембрионална инплантација во матката,
- при трансформација на прехормони во хормони,
- во откривањето на метастазите и малигните тумори,
- во активирањето на макрофаги.

### 2.4.1. ПЛАЗМИНОГЕН (PLG)

Циркулирачкиот проензим плазминоген, кој првично бил наречен фибринокиназа, во фибринолитичкиот систем ја зазема аналогната позиција на протромбинот во процесот на коагулација. PLG е едно-синцирест гликопротеин, изведен во црниот дроб, со молекулска тежина околу 90kDa (Thorsen, 1975)<sup>10</sup>.

Интеракцијата меѓу PLG и фибринот е посредувана преку т.н. "лизин-врзувачки места" на PLG (Wiman & Wallén, 1977)<sup>69</sup>. Конверзијата на PLG во плазмин може да се постигне со голем број агенси познати како група активатори на плазминогенот. Постојат два типа на активатори: *плазмени (зависни од контактната фаза на коагулација)* и *ткивни (t-PA и урокиназа)*.

### 2.4.2. АКТИВАТОРИ НА ПЛАЗМИНОГЕНОТ

Во последните 20-тина години проучени се активаторите на плазминогенот. Тие се наоѓаат во крвта, ендотелот на крвните садови и во тквата. Основната функција им е да ја активираат фибринолизата при постоење наталожен фибрин или тромб. Нивната примарна структура е проучена, одреден е распоредот на DNA и произведени се со генетски инженеринг. Постојат два типа активатори: *плазмени (зависни од контактната фаза на коагулацијата)* и *ткивни (t-PA и урокиназа)*.

◆ *Стрептокиназата* е прв идентификуван посредник, кој функционира како надворешен активатор на PLG, е продуктот од култура на *Lancefield*, група C на  $\beta$  хемолитичкиот стрептокок, која наоѓала и сè уште наоѓа примена во терапевски цели како фибринолитик при венската и артериската оклузивна болест.

◆ *Урокиназата (urokinase-type plasminogen activator - u-PA)*, е првиот физиолошки ткивен активатор на PLG, кој е идентификуван од човечка урина и од ембрионален бубрег. Овој ензим е присутен во урината на човекот и најверојатно кај сите цицачи, и неговата секреција е релативно константна и независна од возраста и полот<sup>55</sup>.

◆ Главниот активатор на фибринолитичкиот систем во хуманата популација е *ткивниот тип на активатор на плазминогенот (tissue - type plasminogen activator - t-PA)*. Хуманиот t-PA е единечен синцирест протеин со молекулска тежина околу 70 kDa, оригинално опишан од Astrup и Permin (1947)<sup>8,55</sup>. За време на фибринолизата тој се конвертира во двојно синциреста форма, најверојатно индуцирано од плазминот (истражувано од Wallen, 1985; Rijken, 1988). Овој активатор е стокиран во ендотелните клетки и претставува еден серин протеаза со голем афинитет да се врзува за фибринот. Со тоа се зголемува неговата способност да го активира веќе врзаниот PLG за фибринот.

Ендотелните клетки изведуваат и ослободуваат *t-PA* во циркулацијата и околните ткива.

### 2.4.3. ФИЗИОЛОШКИ ИНХИБИТОРИ НА ФИБРИНОЛИЗАТА

Во човечкиот организам, во нормални услови сè се одвива под контрола, со цел да се запази потребната рамнотежа. Доколку фибринолизата би била без контрола би дошло до хеморагичен синдром. Овој баланс е постигнат со постоењето на соодветни инхибитори.

Хуманата плазма поседува значајна инхибиторна активност. До пред десетина години се сметало дека постојат само неколку:  $\alpha_2$ -антиплазмин ( $\alpha_2$ -AP),  $\alpha_2$ -макроглобулин ( $\alpha_2$  MG) - кој се сметал за брз, а  $\alpha_1$ -антитромбин ( $\alpha_1$ -AT) за бавен инхибитор. Најновите научни сознанија<sup>69</sup> посебно индикативно место им даваат на инхибиторите на активаторите на PLG - (PAI -1,2,3).

- ◆  $\alpha_2$ -антиплазминот ( $\alpha_2$ -AP) е специфичен плазмен протеин, брз инхибитор, реагира стоихиометриски 1:1 со активните места на плазминот и на овој начин формира инактивен комплекс (Colen, 1976)
- ◆  $\alpha_2$ -макроглобулинот - ( $\alpha_2$ -MG) е моќен протеазен инхибитор со широка специфичност. Има значајна улога во силната инхибиција на фибринолитичкиот систем и претставува секундарна одбрамбена линија на системот ("second defens line"). Ги инактивира : плазминот, каликреинот, *t-PA* и комплексот стрптокиназа - плазмин.
- ◆ Гликопротеин богат со хистидин (Histidine-rich glycoprotein - HRG) е плазматски протеин, кој се врзува за лизин-сврзувачките места на PLG и може да биде разгледуван како физиолошка копија на антифибринолитичките аминокиселини, како на пример: епсилон-аминокапроична киселина и транексемичната киселината.
- ◆ Брзо активниот инхибитор на активаторот на плазминогенот (fast-acting plasminogen activator inhibitor - PAI) од неодамна е докажан во плазмата. Докажано е дека PAI е способен да ги инактивира *t-PA* и урокиназата. Вкупната инхибиторна активност на PAI на плазмата, е во врска со различните типови на PAI (Spergers & Kluf, 1987 Kruith of, 1988)<sup>69</sup>.
- ◇ Првиот, денес познат како инхибитор на активаторот на плазминогенот - 1 (Plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1), е протеин со молекулска маса од околу 48 kDa. PAI-1 е еден од главните инхибитори на фибринолитичкиот ензимски систем. Тој примарно се синтетизира во ендотелните клетки на крвните садови или хепатоцитите, се стокира во тромбоцитите, а се ослободува во плазмата со полуживот од 20-тина минути. Во првите 10-тина минути брзо го инактивира присутниот *t-PA* во циркулацијата.



Треба да се забележи дека PAI-1 е доминантно синтетизиран од ендотелните клетки и присутен во крвта како:

- слободна активна форма,
- слободна инактивна (латентна) форма,
- активна форма во комплекс со t-PA,
- во тромбоцитите во количество за 4 пати повеќе од количеството во плазмата.

PAI-1 е инкорпориран во сосирениот матрикс во неговата активна форма, најверојатно конструирајќи сигнификантен регулаторен фактор на фибринолизата.

◇ Следен, денес познат како *инхибитор на активаторот на плазминогенот-2* (*plasminogen activator inhibitor - 2, PAI-2*), е инхибиторот кој е идентификуван во плацентата и во плазмата на гравидни жени. Тој е силен инхибитор на урокиназата, но сосема различен од PAI-1 (Kawano, 1986; Astedt, 1987)<sup>69</sup>.

◇ Постои и трет вид *инхибитор на активаторот на плазминогенот-3*, (*plasminogen activator inhibitor - 3, PAI-3*) кој е идентификуван во хуманата урина и плазмата, но засега нецелосно дефиниран (Scot, 1983; Stump, 1986; Heeb, 1987)<sup>69</sup>.

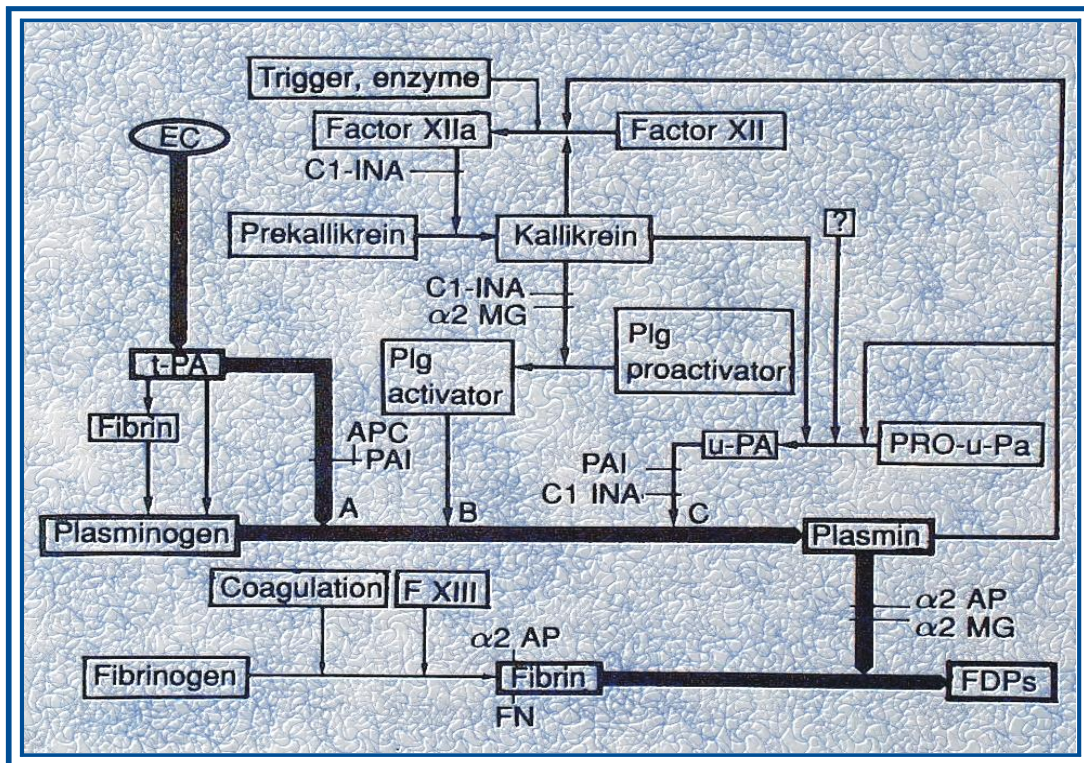
#### 2.4.4. МЕХАНИЗАМ НА ДЕЈСТВУВАЊЕ НА ФИБРИНОЛИТИЧКИОТ СИСТЕМ

Активирањето на плазминогенот е поврзано со два различни патишта. Надворешниот фибринолитички систем е зависен од активаторите сврзани во ткивата, додека пак внатрешниот фибринолитичкиот систем од хуморалните прекурсори кои циркулираат во крвта. Активирањето на патиштата резултира со конверзијата на PLG во плазмин (слика 4).

Современите научни сознанија посебно го респектираат надворешниот пат на активирање на фибринолитичкиот систем (*extrinsic pathway*). Во овој пат на активирање, активаторите на PLG се создаваат во ткивото и во ендотелните клетки. Тие се излучуваат под влијание на *хормон којшто ослободува активатор на плазминоген* (*plasminogen activator releasing hormon - PARH*)<sup>49</sup>. Исто така активаторите на PLG може да се активираат под влијание на катехоламини, хипоксија, при стимулација на  $\beta$  адренергични рецептори, повреда (траума) и при состојби на стрес<sup>49</sup>. За време на состојби на мирување нивото на инхибиторот во крвта е вообичаено повисоко од нивото на t-PA.

Активирањето на двата одделни внатрешни патишта на фибринолизата се карактеризира со конверзија на хуманите прекурсори во активатори. Едниот пат е зависен од факторот XII, каде што факторот XIIa го конвертира

прекаликреинот во каликреин, конвертирајќи го плазминогенот од проактиваторот во активатор. Докажано е дека покрај каликреин, исто така и факторите *XIa* и *XIIa*, можат директно да го активираат *PLG*.



Слика 4. Симплифицирана шема на патиштата на активација на фибринолизата модифицирана од Kluff, 1988

Приказ на три различни патишта на активирање: А: надворешен пат, В: внатрешен пат зависен од XII - от фактор, С: внатрешен пат независен од XII - от фактор.

Легенда: EC-ендотелни клетки, t-PA-ткивен тип на активатор на плазминогенот, APC-активиран протеин C, PAI-1-тип на инхибитор на активаторот на плазминогенот - 1 од ендотелните клетки, Factor XII - Хагеман-ов фактор, C1-INA - инактиватор на C1,  $\alpha_2$ -MG -  $\alpha_2$ -макроглобулин, PLG-плазминоген, u-PA - урокиназен тип на активаторот на плазминоген, pro-u-PA - (едносинциреста) u-PA,  $\alpha_2$ -AP -  $\alpha_2$ - антиплазмин, FN - фибронектин, FXIII - фибрин стабилизирачки фактор, FDPs - фибрин деградациони продукти.

Другиот пат е независен од факторот XII и под активирање на фибринолизата се подразбира конверзијата на плазмената проурокиназа во урокиназа (u-PA) со сопствена урокиназа, слична на уринарната.

Од неодамна е објавено дека внатрешниот систем може да биде активиран од плазминот, создаден преку надворешниот фибринолитички систем<sup>69</sup>. Треба да се потенцира дека не постои експериментален доказ за тоа дека некој од компонентите на фактор XII - зависниот пат, се абсорбирани врз фибринот, и дека *in vitro*, двата внатрешни патишта може да се инхибираат од C1-инактиваторот (истражувано од Jespersen, 1987; Kluf et al., 1987; Gram, 1990)<sup>69</sup>.

#### 2.4.5. МЕЃУСЕБНИ ОДНОСИ НА СИСТЕМОТ НА КОАГУЛАЦИЈА И ФИБРИНОЛИЗА

Системот за коагулација и фибринолитичкиот систем се во постојана динамична рамнотежа. Меѓу двата системи постојат многу заеднички допирни места кои се инволвирани во реализацијата на истите процеси. Сместата на оваа рамнотежа лежи во постоењето на контролните механизми, бидејќи во спротивно би постоело или само крвавење или само тромбоза, што е инкомпатибилно со животот.

Односот на коагулацискиот и фибринолитичкиот систем може глобално да се дефинира преку заедничките својства, прецизирани во истражувањата и наодите на Костовска<sup>36</sup> (1994):

- ◇ Гледано теоретски, коагулацијата и фибринолизата имаат заеднички патишта на активирање. Истите се од типот на позитивен или негативен механизам (*back-up* или *feed-back*).
- ◇ Спротивни перформанси на системите: независно од активирањето на овие два система, кое е агонистичко, нивниот краен ефект во активирани состојба е антагонистичко; односно според начинот за активирани состојба на системите тие се агонистички, а според начинот на дејствување, тие се антагонистички.
- ◇ Некои компоненти на хемостатскиот систем се заеднички, припаѓаат и на системот за коагулација и на фибринолизата (*f. XII, високомолекуларниот кининоген, протеинот C*).



*ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА*

---

### 3. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРАТА

Одржувањето на хемостатската хомеостаза е еден од најдинамичните процеси во организмот. Како резултат на тоа постојано балансирање меѓу механизмите кои доведуваат до засирување на крвта и оние кои ја спречуваат, се овозможува непрекинато циркулирање на крвта, како течно ткиво во крвните садови.

При процесот на коагулацијата настанува конверзија на растворливиот протеин на плазмата - фибриноген во нерастворливи влакна на фибрин со помош на ензимот тромбин, кој во циркулацијата не е претставен, но постои како инертен прекурсор - протромбин.

*Baudh* и *Hougie*<sup>55</sup>, *Mann*<sup>10</sup>, *Gonias* и *Pizzo*<sup>8</sup> укажуваат дека активирањето на системот на коагулација е со исклучително низок праг на оперативен старт и потребни се само неколку секунди крвта, која веќе го напуштила садовниот систем и дошла во допир со надворешната површина, да коагулира. Процесот се одвива рапидно кога инволвираните кофактори, ензими и проензими се присутни на ендотелот и површината на тромбоцитите.

Факторите на коагулацијата *II*, *VII*, *IX*, *X*, *XI*, *XII* и каликреинот се циркулаторни зимогени на серин протеазите<sup>8</sup>. Факторот *VII* е единствен коагулациски фактор кој што циркулира со ниска интринзична ензимска активност.

Додека пак, високо - молекуларниот кининоген - (*High - molekular weight kininogen - HMWK*), ткивниот тромбопластин и факторите *V* и *VIII* се кофактори. Нивна функција е да ги локализираат инволвираните реактанти во погодна позиција и да ги концентрираат истите на страната од оштетеното ткиво, при тоа зголемувајќи го формирањето на фибрин<sup>10</sup>.

Сознанијата за хемостазата минувале низ неколку периоди. Во почетокот тие проучувања можеле многу полесно да ги објаснат хеморагичните отколку тромботичните состојби. Затоа, во овие истражувања најголемо внимание им било посветено на хеморагичните состојби, особено на оние предизвикани поради недостаток на некој коагулациски фактор.

Интегрираните знаења за хемостазата често пати не се во можност да дадат објаснување зошто болните со потполн дефицит на одделни коагулациски фактори од почетните или средните фази на процесот на коагулација, немаат тежок хеморагичен синдром. Или пак, на што се должи големата чувствителност кон хепаринот и појавата на хеморагични симптоми, со толку големи разлики во интензитетот при состојбите со нарушена хемостаза, како што се тромбоцитопеничната пурпура, хемофилијата, *von Willebrand*-овата болест, дефицитот на факторот *V*, дефицитот на факторот *XIII*, *Гланцмановата болест*.

Одговорите на ваквите прашања претставуваат обид да се објаснат некои парадоксални состојби, како што се чувствителноста кон хепаринот или оралните антикоагуланси, па истите се бараат во еволуцијата на хемостазата на животинскиот свет.

Поголемиот дел од досегашните научни сознанија се резултат на испитувањата направени *in vitro*, на изолирани делови од плазма или крв, на системите на хемостазата како што се коагулацискиот, фибринолитичкиот или целуларниот. На тој начин се овозможило да се упрости сложениот систем на хемостазата и да се дефинираат можните патишта на неговото функционирање.

Најголем дел од литературните сознанија за хемостазата произлегуваат од два извора: експериментални податоци и клинички искуства. Сознанијата и од двата извора имаат еден заеднички недостаток - тие не претставуваат непосредни сознанија за тоа што станува и какви се настаните *in vivo*.

Современите научни сознанија за хемостазата<sup>25,26,71</sup> придаваат посебна важност и внимание на пациентите со нарушувања во хемостазата, а кај кои е потребно да се изврши оперативна орално-хируршка интервенција или екстракција на еден или повеќе заби и корени.

Познавањето на специфичниот тип и јачината на продолженото крвавење е решавачко во планирањето на сигурен и соодветен третман. Правилното планирање на орално-хируршките интервенции е потребно со цел да се минимизира ризикот од пролонгирано крвавење.

Имено, кога пациентите со хеморагичните неправилности ќе се дијагностицираат и идентификуваат со историјата на болеста и ќе се утврди дефицитот на одделните фактори, со давање на факторите или крвните продукти, ќе се овозможи корекција на дефицитот<sup>71</sup>. Всушност, со правилно и детално планирање на целокупниот терапевтски третман, компликациите како крвавење би требало да се случуваат многу ретко.

*Grignani*<sup>26</sup> потенцира дека денталните и периодонталните заболувања претставуваат важен клинички и социјален проблем кај пациентите со хеморагичната дијатеза. Можноста за нивно надминување зависи од типот на хеморагиското заболување. Постигнувањето најдобри резултати при хируршките интервенции кај овие пациенти, према истиот автор, се овозможува преку балансирана комбинација на општиот и локалниот третман.

Во прилог на намалувањето на инциденцата на компликациите од продолженото крвавење во текот и по орално-хируршките интервенции кај пациентите хемофиличари се и наодите на повеќето автори<sup>68,61,88</sup>.

*Ramström* и *cop.*<sup>68</sup> во клиничките испитувања си поставиле за цел да ги испитаат ефектите од локалниот антифибринолитички третман со транексемична киселина како средство за орално испирање. Тие ја проследиле

инциденцијата на постоперативното крвање кај пациенти со коагулациски нарушувања по оперативни орално-хируршки интервенции.

*Stajčić и сор.*<sup>88</sup> ги презентираат своите искуства спроведени кај 62 хемофиличара, кај кои биле извршени 215 екстракции на заби, со инфузија на фактор VIII збогатен со антифибринолитици.

Наодите при овие студии покажуваат дека покрај супституционата терапија за соодветното заболување пожелно е пациентите локално и системски да примаат транексемична киселина.

При некои случаи се покажало дека со употреба на антифибринолитичките агенси, потребата од субституциона терапија кај пациентите со хемофилија драстично се редуцирала.

Во клинички испитувања *Sindet-Pedersen* и *Stenberg*<sup>84</sup> ги проследиле ефектите од локалниот третман со транексемична киселина кај хемофиличари. Авторите сметаат дека локалната антифибринолитичка терапија, како дополнување на системската терапија ја редуцирала појавата на хеморагиите по орално-хируршките интервенции и дека супституционата терапија треба да се редуцира во текот на интервенцијата, доколку пациентот е заштитен со локална и системска инхибиција на фибринолизата.

Врз основа на своите испитувања *Shira*<sup>83</sup> го презентира и потенцира терапискиот ефект и широчината на епсилон аминокпропската киселина (*EACA*), со изразено антифибринолитичко дејство, особено индицирана при постекстракционите крвавења. *Lukas* и *Albert*<sup>43</sup> заклучиле дека ординирањето на оваа киселина кај болните од хемофилија овозможува безбедни орално-хируршки интервенции, намалена или тотална елиминација на потребата од специфично надополнување на терапијата и извонредно позитивни ефекти. Ваквите принципи се користени во неколку различни центри за хемофилија.

*Bartlett и сор.*<sup>4</sup> презентираат многу редок случај на комбиниран дефицит на V -от и VIII-от фактор со исклучително ниско ниво од 25% и 13%. Во литературата до тогаш не постоеле податоци за третманот на овие пациенти со комбиниран дефицит (фактор V и VIII), бидејќи ваквите комбинации се екстремно ретки. Орално-хируршката интервенција се извршила по триесет минути од инфузијата на криопреципитатот со кој нивото на VIII-от фактор се подигнал на 30%, а по примањето свежа смрзната плазма (CCП) околу 600 ml, 1 ½ час пред интервенцијата, нивото на V -от и VIII-от фактор се подигнало над 40% .

*Tsuda*<sup>94</sup> пријавува многу редок случај на вроден дефицит на V-от фактор. Пациентот бил со ментална ретардација и мултипни конгенитални аномалии: расцеп на палатум, микроцефалија, хидроцела на тестиси, како и ниско ниво на V-от фактор. Палатопластика и екстракција на заби успешно се реализирани со трансфузија на свежо смрзната плазма.

*Billio и сор.*<sup>9</sup> опишуваат исто така редок случај на конгенитален дефицит на VII-от фактор кај 13 годишно девојче, кај кое е извршена мултипна екстракција на пет заби, со профилактичен третман со рекомбинантен фактор VII (*rFVIIa-Novoseven™*). Врз основа на нивните прелиминарни искуства, авторите го препорачуваат препаратот за употреба во минорната хирургија.

Литературните податоци зборуваат за два типа на дефицит на X-от фактор: вроден и стечен. Стечениот дефицит може да се појави нешто подоцна во животот и најчесто е поврзан со амилоидоза. Во литературата најпрво *Korsan - Bengtssen и сор.* во 1962 год опишуваат околу 30 случаи на стечени дефицити на X-от фактор поврзани со амилоидоза. Додека во денталната литература, прв случај со ваков дефицит на X-от фактор, го опишуваат *Manabe и сор.*<sup>44</sup>. Случајно е откриен кај 51 годишен Јапонец по пролонгирано крвавење по екстракција на заб. Авторите потенцираат дека ординираниот фактор X има екстремно кус полу-живот и затоа пожелно е забната екстракција да се изврши во најкратко време, по инфузијата на концентратот на протромбинскиот комплекс.

*Vogel*<sup>100</sup> го потенцира влијанието на коагулацискиот XIII-ти, фибрин-стабилизирачки фактор, аплициран при вроден и стечен дефицит кај шест случаи кои имале секундарно крвавење по неколку дена од забната екстракција.

*Lasaridis и Merten*<sup>41</sup> при изведувањето на интервенциите во оралната и максилофацијалната регија го употребиле препаратот *Fibrinklebe* кој преставува биолошки, хемостатски и адхезивен систем, односно комбинација на високо концентриран фибриноген, тромбин, F. XIII и *aprotinin*. Препаратот делува на втората фаза на коагулација и доведува до формирање на цврст и широк фибрински чеп. Поради присуството на апротининот, кој ја инхибира фибринолизата, овој чеп може да остане подолг период. Авторите го аплицирале препаратот кај 58 клинички случаи: со екстра и интраорални фисури, екстра орална фиксација на кожни графтови, расцепи на усни и палатум, потоа како биолошки завој, во комбинација со биокерамички материјали, во комбинација со лио-дура при реконструкција на фрактура на подот на орбитата. Брзата хемостаза и одржувањето на ткивата во контакт, овозможило полесно и позабрзано заздравување, посебно солидни хируршки резултати во смисла на подобра епителизација при отворени интраорални рани, забрзано зараснување на хируршките рани, но и модифицирање на хируршките техники кога било можно.

*Verstaete*<sup>99</sup> укажува дека комбинацијата на апротининот со транексемичната киселина најверојатно ја намалува инциденцијата на одложен церебрален вазоспазам или исхемични компликации кои понекогаш може да се појават ако се примени само транексемична киселина. Исто така, потенцира

авторот, аprotининот е ефективен и во третманот на трауматскиот хеморагичен шок.

Во испитувањата на повеќето автори<sup>1,6,45,64</sup> се евалуираат случаи со дефицит на XI-от фактор, кое е релативно ретко херeditарно нарушување на коагулацијата. Често пати стоматолозите се први кои го откриваат овој дефицит по едноставни забни екстракции.

*Poker и сор.*<sup>64</sup> соопштува приказ на еден случај на дефицит на XI-от фактор. *Breliner и сор.*<sup>6</sup> презентираат 19 случаи со изразен дефицит на фактор XI. Порано, при вакви случаи сигурна и безбедна хируршка интервенција се изведува со терапија на плазма, со или без пропратно давање на антифибринолитички препарати. Спроведени се орално-хируршки интервенции при што ординирано е транексемична киселина како средство за испирање, 12 часа пред, како и во текот на седум дена по интервенцијата. Авторите го истакнуваат ваквиот начин на третман со транексемичната киселина како средство за испирање, при што во текот на денталните екстракции не е неопходно ординирањето на плазма кај овие пациенти.

*Asaki и сор.*<sup>1</sup> пријавуваат изразен дефицит на фактор XI што е релативно честа појава кај Евреите Ашкенази во Израел, а истиот е поврзан со крвавење од значителен интензитет по механичка повреда. Авторите потенцираат дека кај оваа популација се спроведени генотипските анализи. Резултатите одат во прилог на мутациите како доминантна причина за дефицит на XI-от фактор.

Во испитувањата на *Manucci и сор.*<sup>45</sup> се наведува дека при инфузија со високопрочистен концентрат на XI-от фактор забележани се знаци на зголемена активност на општиот коагулациски механизам, придружена со задоцнети знаци на формирање на фибрин со секундарна хиперфибринолиза (покачен *D-димер* и *плазмин / антиплазмин комплекс*). Затоа се препорачува концентратот на XI-от фактор да се применува со крајна претпазливост, заради можното тромбогено дејство.

*Hageman* - овиот, XII-от фактор, покрај тоа што има важна функција во почетокот на внатрешниот пат (*intrinsic pathway*) во коагулациската каскада, игра важна улога и во активирањето на комплементот, генерирањето на кининот и во активирањето на фибринолизата. *McDonought и Nelson*<sup>50</sup> презентираат случај на пациент со познат дефицит на фактор XII, кај кого се извршени екстракции на четири импактирани заби и три молари. Дефицитот на овој фактор се смета дека би имал широки клинички импликации, но тоа сепак не е така. Наодите укажуваат дека алтерацијата на фибринолитичкиот систем, предизвикана од дефицитот на XII-от фактор, може да се манифестира со предиспозиција на таквите пациенти кон тромбоемболија, додека истиот не претставува сериозен ризик за хеморагични епизоди.

*Rodeghiero и сор.*<sup>70</sup> и *Tsay and Shen*<sup>93</sup> ги соопштуваат искуствата од

примената на дезмопресин употребен кај 12 пациента со болеста на *von Willebrand*, како и при случаи со вродени и стекнати нарушувања на функцијата на тромбоцитите. Со употребата на дезмопресинот се постигнало скратување, односно нормализирање на продолженото време на крвавење.

*Attivissimo* и *cop.*<sup>2</sup> опишуваат случај со стекната *von Willebrand*-ова болест како невообичаена манифестација на хипотиреоидизам, дијагностициран по продолжено гингивално крвавење како компликација по дентална интервенција.

*Roggia* и *cop.*<sup>72</sup> ја препорачуваат инфрацрвената фотокоагулативна техника, како можен метод во превенцијата на хеморагичните компликации во оралната хирургија.

*Јанев*<sup>31</sup> посебно ги истакнува резултатите од примената на препаратот "Emex", при што се потенцирани добрите особини: препаратот дејствува директно врз крвните садови зголемувајќи ја нивната отпорност, но без да влијае на крвниот притисок во смисла на негово покачување; не ја променува коагулабилноста на крвта, а од друга страна, влијае позитивно на постоперативниот тек, со што се намалува можноста за развивање на постоперативниот едем и хематом.

*Herold* и *Falwort*<sup>28</sup> известваат за еден случај на продолжено крвавење по екстракција на заб. По направените анализи утврдена е дисеминирана интраваскуларна коагулација (*DIC*). Во понатамошните детални анализи како причина за дисеминираната интраваскуларна коагулација е дијагностицирана анеуризма на абдоминална аорта. Во следната фаза истата е хируршки санирана.

*Tanimura* и *cop.*<sup>92</sup> опишуваат ретко нарушување на хемостазата како последица на дефицит на *PAI-1* кај 9 годишно девојче од семејство Амиши, проследено со екцесивна фибринолитичка активност.

Исто така, *Takahashy* и *cop.*<sup>91</sup> презентираат случаи со парцијален квантитативен дефицит на плазминоген активатор инхибитор-1 (*PAI-1*), на членовите на една семејство од Јапонија кои имале продолжени епизоди на крвавење по траума и екстракција на заби. Карактеристичните нарушувања на фибринолизата кај овие пациенти биле: скратено времето на еуглобулинска лиза, ниско ниво на активност на *PAI-1* со ниски нивоа на антигените на *PAI-1* во плазмата и серумот. Кај овие пациенти била употребена транексемичната киселина со цел да се намали крвавењето.

*Moroi* и *Aoki* во истражувањата на *Jespersen*<sup>32</sup> потврдуваат дека  $\alpha_2$ -антиплазминот ( $\alpha_2$ -AP) е инхибиторот кој исто така учествува во регулацијата на фибринолизата. Тој интерферира со адсорпцијата на *PLG* во фибрин. Индуциран од факторот *XIIIa*, инхибиторот е инкорпориран во фибринот за време на неговото вкрстеното поврзување, поддржувајќи ја неговата



антиплазминска активност. Во истражувањата на *Aoki* се укажува дека клиничкото значење на  $\alpha_2$ -AP е поткрепено со големи хеморагични проблеми видени кај пациентите со конгенитален дефицит.

*Leebeek и сор.*<sup>42</sup> презентираат германско семејство од 13 хетерозиготни членови, со тенденција на лесно продолжени крвавења после забна екстракција и оперативни интервенции, како и продолжени менструални крвавења кај женските членови. Досега, во литературата се презентирани вкупно 59 хетерозиготни случаи со дефицит на  $\alpha_2$ -антиплазмин.

*Rakocz и сор.*<sup>67</sup> опишуваат случај со *Гланцманова тромбастенија* кај едно девојче, без употреба на тромбоцитни трансфузии, а со комбинација на фибринско лепило и антифибринолитички раствор за перорална употреба. При ова вродено автосомно рецесивно заболување постои нарушување на крвавењето, поради функционални (квантитативни и/или квалитативни) абнормалности на тромбоцитите. Тромбастеничните тромбоцити се неспособни да се прилепуваат, односно да формираат агрегати. Кај пациентите кои не се припремени со трансфузии на тромбоцити може да се јават сериозни постоперативни крвавења. Но, многу пациенти стануваат пречувствителни на овие трансфузии поради развивање на антитромбоцитни алоантитела. Во овие случаи се применуваат ХЛА-компатибилни тромбоцити. Честопати, со цел да се избегнат овие можни компликации, се користи автологно фибринско лепило. Покрај тоа, примената на фибринското лепило предизвикува формирање на коагулум, којшто потоа ја имитира финалната фаза на коагулација. На тој начин се одбегнува дефицитот или дефектните врски во каскадата на коагулацијата. Имено, тромбинот предизвикува коагулација на фибриногенот, XIII-от фактор како адјувант обезбедува стабилизација на фибринскиот коагулум, а апротининот го превенира раното топење на коагулумот во текот на фибринолитичкиот процес.

Многу автори<sup>3,18,48,78</sup> го користат фибринскиот адхезивен систем, кој во основа се состои од две компоненти - фибриноген и тромбин. Фибринските лепила се употребуваат како примарни средства за локална хемостаза при случаи со продолжено крвавење.

*Martinowitz*<sup>46</sup>, *Moller*<sup>54</sup>, *Petersen*<sup>62</sup>, *Wepner*<sup>102</sup> сметаат дека употребата на овој физиолошки адхезив има одлична ткивна толеранција и комплетна ресорпција, со широк спектар на практична употреба и тоа при стандардни техники за стабилизација на кожни графтови без формирање на хематоми.

*Wittkamp*<sup>103</sup> го употребува фибринското лепило како адхезивен цемент при апликацијата на хидроксил апатитните гранули (*HA - гранули*), при што ја потенцира комбинацијата на криопреципитат, *HA - гранули* и фибринско лепило, аплицирани со намера за реконтурирање на алвеоларни гребени. Употребата на овој вид смеса е релативно лесна, економична и сигурна



процедура, индицирана при случаите со локални дефекти и атрофија на гребените.

*Mohajder и сор.*<sup>53</sup> во третманот на интрацеребралниот хематом при *ictus apoplecticus* го користел методот на СТ-стереотактично пунктирање и парцијално евакуирање на хематомот, при што директно во хематомот аплицирал *урокиназа*. Останатиот хематом комплетно го евакуирал со вовлекување катетер директно во него. Интервенција вообичаено се изведува под локална анестезија и ваквиот конзервативен начин на работа претставува сигурен метод, бидејќи помалку е инвазивен од останатите методи.

Со цел, да се спречи инфекцијата во коагулацискиот и фибринолитичкиот систем при бактериски остеомиелит, *Bartowski и сор.*<sup>5</sup> применувале комбиниран системски третман со континуирана интравенска инфузија со селективен антибиотик, хепарин и/или *стрептокиназа (A+H+S)*. Со ваков комбиниран третман третирани се 63 пациенти со акутен и хроничен остеомиелитис. Кај 38 пациенти остеомиелитот бил локализиран на мандибулата. Авторите го препорачуваат овој комбиниран третман како нов и алтернативен, со кој се избегнуваат рецидивите и останатите компликации. Со стекнувањето научни сознанија за тромбоцитите, постепено започнува да се открива и природата на тромботичните испади. Тоа, особено, интензивно започнува во втората половина на дваесеттиот век при што во текот на последните триесетина години испитувањата сè повеќе се насочуваат кон допрецизирање на патогенезата на тромбозата и атеросклерозата, отколку кон хеморагичните состојби.

Според *Kehlet*<sup>35</sup> хируршката траума и модифицираниот ефект на болката се причина за започнување на можни компликации, како што се инфекцијата и хеморагијата. Поточно, како последица на активирањето на хуморалните супстанции: простагландинот, кининот, леукотренот, интерлеукинон-1, како и тумор некротичниот фактор можно е настанување на споменатите компликации.

Интерлеукинон - 1, како медијаторот на воспалителната реакција и тумор некротичниот фактор доведуваат до прокоагулантни промени во ендотелните клетки. Тука спаѓаат синтезата и секрецијата на тромбопластинон, антигенската активност на *F VIII*: фактор *v. Willebrand*, потоа активност на инхибитор на активаторот на плазминогенот - 1 (*PAI -1*) со истовремено смалено создавање и секреција на ткивниот активатор на плазминогенот (*t-PA*).

Сите овие наоди индицираат дека ендотелните клетки партиципираат во контролата на коагулацијата, тромбоцитната активација и дисолуција. Во оваа смисла се и многуте различни материи кои се произведуваат од ендотелните клетки. Така на пример, *простациклинон (простагландин I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>)* кој претставува силен вазодилататор и инхибитор на тромбоцитната функција,

служи да ја превенира адхезијата на ендотелот. Додека пак, *тромбомодулинот* кој е лоциран на површината на сите ендотелни клетки, освен на оние во микроциркулацијата на хуманиот мозок, го модулира создавањето на тромбин. Комплексот *тромбин-тромбомодулин* го активира *протеинот С* во плазмата. Активираниот *протеин С* на враќање го инхибира идното генерирање на тромбин со повратна инактивација на *F. Va* и *F.VIIIa*<sup>69</sup>.

*Gavotto*<sup>17</sup> вршел експериментални испитувања на стаорци следејќи ги интер-реакциите на *PGL-E1*, брадикининот и хистаминот при повреда на ткивата. Субкутаната апликација на *PGL-E1*, *брадикининот* и *хистаминот* го модифицира нивото на фибриногенот од плазмата. Заклучено е дека зголемувањето на фибриногенот во плазмата се постигнува кога *PGL-E1* дејствува во присуство на *брадикинин* или *хистамин* и *адреналната медула*, кои треба да се делумно одговорни за претходно кажаното.

Тромбоцитната агрегација индуцирана со стрес, може да иницира артериска тромбоза на местата со патолошки крвен тек. Ткивниот тип на плазминоген активатор, *t-PA*, може да предизвика тромболиза на коронарните артерии преку локално генерирање на плазмин.

*Kweider* и *cop.*<sup>40</sup> и *Kamat* и *cop.*<sup>34</sup> изнесуваат резултати во кои *t-PA* ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите, кои се одговорни за патолошкиот *shear stress*. Ваквото дејство на *t-PA* заедно со фибринолизата, може да придонесе во терапевскиот ефект со воспоставување на крвниот тек во тромбозираниот артерија<sup>34,40</sup>.

*Mullertz*, *Gram*, *Aoki* во презентираниите истражувања на *Sprengers*, *Kluft* и *cop.*<sup>87</sup> соопштуваат идентични резултати. Се зборува за тоа дека количеството на *t-PA* во крвта може акутно да се зголеми со стимуланти како што се радијацијата, траумата и хируршката интервенција. Тоа може да се објасни со неколкуте механизми: зголемена синтеза на *t-PA*, намалена чистота на *t-PA* и ослободување на *t-PA* од целуларните и екстрацелуларните депоа. Ослободувањето *t-PA* од депоата, најверојатно најмногу придонесува за акутните промени на нивоите на *t-PA*. Активирањето на плазминогенот (*PLG*) со *t-PA* е засилено со фибринот кој формира матрикс. Во него *t-PA* и *PLG* се во соодветна позиција, вклучувајќи ги конформациските промени кои го прават активирањето погодно. За време на резолуцијата на фибринот, поврзувањето и на *PLG* и на *t-PA* со делумно деградираниот фибрин е засилено, осигурувајќи високо ефективна фибринолиза наспроти намалените концентрации на инволвираните компоненти. Во исто време, *t-PA* се појавува во комплекс со *C1*-инхибиторот и  $\alpha_2$ -MG.

*Mullertz*, *Aoki*, *Jaspersen*, *Gram*<sup>55</sup> сметаат дека од инхибиторите кои што циркулираат во крвта:  $\alpha_2$ - антиплазмин ( $\alpha_2$ -AP), гликопротеин богат со хистидин (*histidine-rich glikoprotein-HRG*) и инхибиторот на активаторот на плазминогенот -

*PAI*, се сметаат за главни физиолошки значајни компоненти.

Плазминоген активатор инхибитор-1, како еден од основните инхибитори на фибринолитичкиот систем, е инволвиран во регулација на хемостазата.

*Костовска и сор*<sup>37</sup> ги евалуираат вредностите на *PAI-1* кај пациенти со длабока венска тромбоза и зголемен наод на липидниот статус. Предоперативно мерење на *PAI-1* е пожелно заради можната постоперативна тромбоза, со што се сугерира примена на селективни профилактички мерки. Авторите го препорачуваат *mikro-Elisa* методот<sup>38,39</sup> како најпрецизен, најсензитивен и затоа е најексплоатиран метод при одредувањето на специфичните маркери на фибринолитичкиот систем.

Во студиите на *Modig*<sup>52</sup> се презентираат научни искуства кои покажуваат дека регионалната анестезија нуди две клинички предности над општата анестезија - редуција на фреквенцијата на длабоките венски тромбози и пулмоналниот емболизам, како и редуција на интраоперативната и постоперативната загуба на крв. Ефектите од локалниот анестетик врз леукоцитите, тромбоцитите, еритроцитите и плазма протеините се во смисла на интерреакција на различните крвни клетки и ендотелните клетки, како и други фактори кои заемно играат значајна улога и штитат од тромбоемболија.

*Gallus и сор*<sup>16</sup> укажуваат дека терапијата со орални контрацептивни средства значително ја редуцира активноста на антифакторот Ха, кој има ниска специфичност за тромбоза при екстензивни хируршки интервенции, поготово кај млади жени третирани со орални контрацептиви. Авторите сметаат дека посочениот тест од нивните истражувања не може да ја предвиди постоперативната тромбоза кај оваа група пациенти.

Системот плазминоген активатор (*PA*)-плазмин учествува во деградацијата на екстрацелуларниот матрикс, во инфламацијата преку активирање на протеазите и прекаликреинот. *Ogura и сор*<sup>59</sup> ја испитувале активноста на системот плазминоген активатор (*PA*) - плазмин во хумани гингивални фибробластни клетки (*Gin-1cells*) по третман со липополисахарид (*LPS*) од *Campylobacter rectus* (*C. rectus LPS*), кои често пати се наоѓаат во локациите на парадонталната патоза. Наодите одат во прилог на *C. rectus LPS* како потенцијален стимулатор на инфламација на гингивалното ткиво, кој дејствува преку стимулација на плазминоген активатор (*PA*)-плазмин системот.

*Laskutoff* во истражувањата на *Sindet-Pedersen и сор*<sup>86</sup> соопштува дека во циркулацијата *t-PA* е претставен на основното ниво со големи интериндивидуални варијации, а најголем дел од нив се поврзани со инхибиторите ( $\alpha_2$  - антиплазмин,  $C_1$  инактиватор,  $\alpha_1$  - антитрипсин и плазминоген активатор инхибитор - *PAI*). Квантитативната улога на *PAI-1* во контролата на циркулаторната фибринолитичка активност сè уште не е во целост разјаснета.

Во истражувањата на *Emeis, Prowse & MacGregor, Rånby & Brandström*<sup>51</sup>, се

наведува дека во циркулацијата кај индивидуи кои не се под стрес, *t-PA* циркулира како комплекс со *PAI-1*.

Индикативен е наодот дека во нормалната плазма во состојба на мирување, поголемиот дел или целокупниот *t-PA* е присутен во комплекс со *PAI-1*. Стимулациите како што се физичките активности, доведуваат до ослободување на *t-PA*, така што *t-PA* тогаш слободно циркулира и привремено го спречува капацитетот на *PAI-1*. Стресот, болката, физичките вежби, инјектирањето адреналин или венската оклузија се одамна познати како состојби кои резултираат со сигнификантно зголемување на нивото на активаторите на *PLG*.

Во клиничко-научните истражувања *Костовска*<sup>36</sup> заклучува дека високите вредности на *PAI-1* се сметаат за придружен момент на тромбоемболичните заболувања. Исто така, во спроведените опсежни анализи, авторот истакнува дека зголемените вредности на ткивниот активатор на плазминогенот (*t-PA*) и инхибиторот на активаторот на плазминогенот-1 (*PAI-1*) ја претставуваат реалната слика за фибринолитичкиот одговор на крвта кон стресот и затоа може да послужат како најсензитивни маркери за виталната реакција кон хируршкиот стрес.

*Thorsen, Brommer, Suenson* во истражувањата на *Jespersen*<sup>32</sup> наведуваат дека иако точните механизми, кои го регулираат ослободувањето на *t-PA* се нецелосно разјаснети, сепак добро е познато дека *in-situ* навлегувањето на *tPA* во фибринот е битна за подоцнежната лиза на тромбоцитниот чеп; додека, *in-vitro* испитувањата сугерираат дека, количеството на *t-PA* навлезени за време на засирувањето, заедно со количеството на *PLG* поврзано со фибринот, ја детерминираат брзината со која што тромбоцитниот чеп се растопува.

*Sindet-Pedersen*<sup>86</sup> врз основа на долгогодишните клинички проучувања соопштува дека *t-PA* од неодамна се покажува во развојната средина на култивирани хумани епителни клетки, и тоа од епителни клетки на оралната мукоза. Анализирајќи го хемостатскиот баланс во оралниот кавум, смета дека на местото на формирањето на фибрин е зголемен *ТКИВНИОТ ТИПСКИ ПЛАЗМИНОГЕН АКТИВАТОР - t-PA* со кој е поврзана фибринолитичката активност. Овие наоди ја поддржуваат хипотезата дека епителните клетки имаат потенцијал да продуцираат и ослободуваат *t-PA*, но исто така и да ја реализираат можната улога на епителните клетки од оралната мембрана во насока кон крварења во усната празнина.

*Gersel-Pedersen*<sup>20</sup> проследувајќи ја фибринолитичката активност на крвта, презентираат податоци за нормална фибринолитичка активност на крвта кај пушачите во однос на непушачите и за зголемена фибринолитичка активност на крвта и плунката кај пациентки кои земаат орални контрацептивни средства.

Истиот автор<sup>19</sup> вршел испитувања на фибринолитичката активност на плунката и тоа предмет на анализа на неговите испитувања била мешаната салива и саливарниот еуглобулин кај 20 здрави млади лица пред орално-хируршка интервенција, веднаш по неа, како и пет дена подоцна.

Додека пак, *Sindet-Pedersen и сор.*<sup>85</sup> ја испитувале фибринолитичката активност на стимулирана и нестимулирана плунка. Во нивните резултати се соопштуваат податоци дека *t-PA* се наоѓа во составот на плунката, како единствен тип плазминоген активатор во плунката.

*Umino и сор.*<sup>97</sup> презентираат податоци за настанати промени на коагулацијата и фибринолитичката активност кај пациентите со орален канцер, при што се извршени екстензивни хируршки процедури, со проценка на бројот на тромбоцитите, фибриногенот, плазминогенот и плазмин-инхибиторниот комплекс во предоперативниот и постоперативниот период.

Со намера да се проследи влијанието на хируршкиот стрес, повеќе автори<sup>23,24,32,50,76,81</sup> во своите испитувања си поставиле за цел да го евалуираат влијанието на стресот и оперативната траума врз одредени параметри на коагулацијата и фибринолизата на крвта.

Според *Grand*<sup>24</sup> акутниот физички стрес, како што е мајорната хирургија, инсулин индуцираната хипогликемија и физичките вежби, се поврзуваат со акутно покачување на циркулирачката концентрација на *VIII-от фактор*, како и зголемена фибринолитичка активност. Механизмите кои се вклучени во продукцијата на овие одговори делумно се под хормонска контрола и евидентно е дека промените се посредувани од неурохормоните адреналин и аргинин вазопресин<sup>23</sup>.

*Rosenfeld и сор.*<sup>41</sup> при двојно слепа проба (плацебо контролирана) ординирале стрес хормонален коктел од пет неуроендокрини хормони (*епинефрин, кортизол, глукагон, ангиотензин III и вазопресин*) при што е забележано зголемено ниво на *t-PA* и ендогените антикоагуланси.

*Defabianis*<sup>49</sup> укажува дека еден од најсигнификантните патогенетски фактори за развојот на можното крвавење по оралната операција, кај здрави пациенти е активирањето на фибринолитичкиот процес во усната празнина.

Меѓу другото, во наодите на многу автори<sup>7,11,12,30,47,58,96</sup>, посебно се апострофира феноменот „*dry socket*” - сува алвеола. *Betts и сор.*<sup>7</sup> посочуваат повеќе синоними за оваа состојба: *акутен дентален алвеолитис, локализиран остеитис, остеомиелитичен синдром, alveolitis sicca dolorosa, аваскуларна алвеола и фибринолитичка алвеола*. Оваа состојба се смета дека е најчеста компликација по забната екстракција. Дефинитивната етиологија не е утврдена. Повеќе теории даваат акцент на фибринолитичкиот механизам, потоа оперативната траума, бактериската контаминација, нутрицискиот дефицит како и инфекција со херпес симплекс.

При оваа состојба честопати е забележана фибринолитичка активност на крвта при свежи постекстракциони рани регистрирани *in vitro* со средствата за мерење на фибринолиза. Фибринолитичката активност на крвта во пери и постоперативниот период сигнификантно влијаела врз фибринолитичката активност на плунката што допринело за манифестација на клиничка слика на алвеолитис<sup>14,15</sup>.

*Nitzan*<sup>58</sup> смета дека фибринолизата е покрената од ткивните активатори и истата само делумно ја објаснува појавата на "сувата алвеола". Врз основа на литературните сознанија авторот смета дека појавата на алвеолитисот е во корелација со бактериските агенси кои се опфатени во фибринолизата и веројатно дека *Treponema dentikola* најчесто игра водечка улога во овој процес.

Сепак утврдено е дека појавата на алвеолитис е почеста кај "високо ризичните" пациенти, поточно пушачите или пациентките кои примаат орални контрацептивни средства<sup>11,14,15</sup>. Исто така, се смета, дека фибринолитичката активност на саливата е намалена по орално хируршките интервенции, како резултат на контаминација со фибринолитичките инхибитори кои потекнуваат од крвта<sup>19</sup>.

*ЦЕЛ И ПРЕДМЕТ НА ТРУДОТ*

---



#### 4. ЦЕЛ И ПРЕДМЕТ НА ТРУДОТ

Имајќи ги предвид современите научни сознанија кои ја потенцираат суштествената важност на улогата на фибринолитичкиот систем во процесот на хемостазата, како и согледувајќи го значењето на релевантната партиципација на активаторите и инхибиторите на фибринолизата во многубројните физиолошки процеси кај човекот, во овој магистерски труд, водечкиот мотив беше да се преземе едно пообемно истражување, во кое како предмет на прочувањето е клиничката проценка на фибринолитичката активност на крвта во текот на орално-хируршките интервенции.

Недостигот на лични сознанија во врска со поставениот проблем - фибринолитичката активност на крвта во текот на орално-хируршките интервенции, претставуваше предизвик и насока за да ги поставиме целите на овој магистерски труд:

- ◆ *дали орално-хируршките интервенции, од аспект на оперативната траума, влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем,*
- ◆ *дали орално-хируршките интервенции, од аспект на физичкиот и психичкиот стрес, влијаат врз одговорот на фибринолитичкиот систем,*
- ◆ *дали можните промени во нивото на параметрите на фибринолитичкиот систем на крвта ќе се манифестираат со препознатлива клиничка слика или ќе останат во рамките само на лабораториската верификација,*
- ◆ *дали испитуваните параметри од фибринолитичкиот систем можат да имаат апликативно значење, со намера да се превенира нивната евентуална прекумерна активација или инхибиција.*

*МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА*

---

## **5. МАТЕРИЈАЛ (ИСТРАЖУВАЧКИ ПРИМЕРОК) И МЕТОД НА ИСПИТУВАЊЕ**

### **5.1. МАТЕРИЈАЛ - ИСТРАЖУВАЧКИ ПРИМЕРОК**

За реализација на поставените цели на магистерскиот труд, на *Клиниката за орална хирургија* при *Стоматолошкиот клинички центар* во *Скопје* беа опфатени *115 испитаници* на возраст од *18 - 53 години*, од кои *59 мажи* и *56 жени*. Изборот на истражувачкиот примерок беше направен врз основа на следните критериуми:

- *возрасни пациенти од двата пола,*
- *пациенти во добра општа состојба - здрави лица, со негативна лична и фамилна анамнеза за склоност кон спонтано и продолжено крвавење или тромбоза,*
- *пациенти кои во последните 14 дена не примале лекови кои влијаат врз хемостазата (аналгетици, антипиретици, антиреуматици - аспирин и андол, персантин, трентал), како и пациентки кои не примале естрогени хормони.*

Во студијата, *испитуваната група* ја сочинуваа *80 испитаници*, кај кои врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот екстраорален и интраорален преглед, како и по спроведените рендгенграфии и нивната анализа, беа поставени индикации за орално-хируршки интервенции. Кај сите испитаници беа спроведени орално-хируршки интервенции од секојдневната казуистика, по случаен избор.

Резултатите од испитуваните групи беа споредувани со наодите од *контролната група, 35 испитаници - крводарители, од кои 18 мажи и 17 жени*. Кај субјектите од контролната група не беше извршена никаква стоматолошка интервенција и истите не беа оптоварени од самата помисла за посета во стоматолошка ординација.

Според видот на изведените интервенции, пациентите беа поделени во две групи и тоа:

- *I - група со 40 испитаници, со 22 мажи и 18 жени.*

Кај нив беа изведени *типични екстракции, со вкупно 44 екстрахирани заби.*

- *II - група со 40 испитаници, со 19 мажи и 21 жена.*

Кај нив беа изведени *40 оперативни орално-хируршки интервенции.*

## 5. 2. МЕТОД НА ИСПИТУВАЊЕ

Во испитувањето кај сите пациенти беше направено следното:

- *Детална анамнеза, клинички преглед и терапија*
- *Лабораториски испитувања*
- *Следење на виталните параметри*
- *Контролни клинички прегледи*

### 5.2.1. Анамнеза, клинички преглед и терапија

Кај сите пациенти спроведена е детална лична и фамилна анамнеза со комплетен клинички преглед (*екстраорален, интраорален и локален дентален статус*). Кај сите испитаници беа направени ретроалвеоларни или ортопантомографски *рендгенграфи*.

Кај сите испитаници беа спроведени орално-хируршки интервенции од секојдневната казуистика, по случаен избор (*табела 2, графикон 1,2*). Дијагнозата и оправданоста на орално-хируршките интервенции се базираа врз основа на спроведените анамнестички податоци и објективниот клинички преглед.

Добиените наоди од анамнезата, клиничкиот преглед, како и наодите за текот на интервенцијата беа нотирани во формулари приготвени за таа цел. Истите беа исполнети со податоците за секој пациент поедделно.

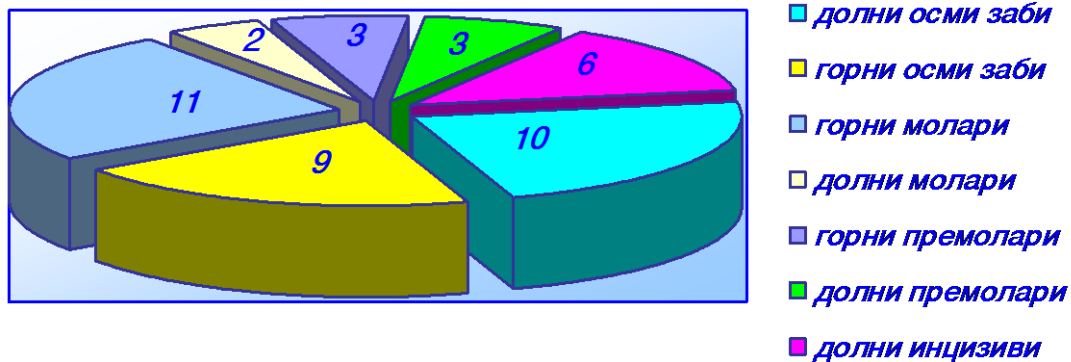
**Табела 2. Видови на орално-хируршки интервенции кај испитаниците**

вид на екстрахиран заб		вид на оперативна интервенција	
38 / 48	10	импактирани заби	14
18 / 28	9	апикотомии	13
16,17 / 26,27	11	цистектомија	6
36, 37 / 46, 47	2	мултипни екстр. со алвеолопл.	7
14, 15 / 24, 25	3		
34,35 / 44, 45	3		
31, 32 / 41, 42	6		
вкупно:	44	вкупно:	40

Времето на изведувањето на интервенциите беше во утринските часови, најдоцна до 10 часот. Интервенциите беа изведени под локална спроводна и терминална анестезија во горната и долната вилица, со употреба на анестетикот *Scandonest 3%* (без вазоконстриктор) кој претставува *mepivakain hydrochlorid*,

производство на *Septodont - Франција*, во количество од 2 до 4 ампули.

Сите интервенции, во првата група - екстракции, како и оперативните интервенции во втората група беа слични по тежина.



Графикон 1. Вид на екстрахирани заби



Графикон 2. Вид на орално-хируршки оперативни интервенции

### 5.2.2. Лабораториски испитувања <sup>36,39</sup>

Кај сите испитаници беа извршени основни лабораториски испитувања, крвна (и диференцијална) слика, со што во моментот се исклучи некое можно општо заболување (инфекција и сл.).

За лабораториските анализите беше земена венска крв од кубитална вена со вакутајнери со соодветно количество и концентрација на антикоагулантно средство (*natrium citrat*).

Примероци крв беа земени од сите пациентите во два наврати - пред и после спроведената интервенција, и во најкус рок, до 1 час беа дистрибуирани и анализирани на *Одделот за хемостаза и тромбоза при Републичкиот завод за трансфузиологија, Медицински факултет - Скопје*.

Влијанието на орално-хируршките интервенции врз проактиваторите на фибринолитичкиот систем беше оценето со следење на лабораториските тестови во два временски интервала.

Првите анализи беа земени пред, а вторите анализи непосредно по орално-хируршката интервенција во време од 4 до 15 минути.

За следење на хемостазата беа направени тестови со кои беше добиена јасна слика за состојбата на системот на хемостаза пред и по извршувањето на орално-хируршките интервенции.

#### 5.2.2.1. Определување на бројот на тромбоцити

Броењето на тромбоцитите беше направено со автоматски бројач (*Trombocounter-C*). Принципот се состои на пропуштање на елементи, низ апаратурата, со определена величина (на тромбоцитите). Нормалната вредност за бројот на тромбоцитите изнесува од 150 до 300 (450)  $\times 10^9/L$ .

#### 5.2.2.2. Определување на хематокритот

Хематокритот се определува со автоматски бројач *COULTER - Counter*. Референтни вредности се од 35-45%.

#### 5.2.2.3. Определување на агрегацијата на тромбоцитите по Born (1962), со ADP и колаген

Со овој метод се евалуираат квантитативните и квалитативните интерреакции на тромбоцитите како одговор на агонистите на тромбоцитите.

#### 5.2.2.4. Основни тестови за испитување на хемостазата (SCREENING TESTOVI)

##### 5.2.2.4.1. Протромбинско време според QUICK

Со овој тест се мери нивото на коагулациските фактори од протромбинскиот комплекс (*II, V, VII, X*), односно, егзогената протромбиназа, во присуство на ткивен екстракт кој претставува извор на *фактор VII*. Нормалните вредности се од 10 до 15 секунди, во зависност од нормалната плазма. За продолжено време се смета она што е над 3 - 5 секунди од нормалното.

##### 5.2.2.4.2. Тромбинско време според HOUGE

Со овој тест се мери *фибриногенот*, односно фазата на дејствување на создадениот тромбин на фибриногенот. Сензитивен е на фибринолитичкиот механизам, на нивото на *AT III (антитромбин III)*, *хепарин* и *фибриноген / фибрин деградациските продукти (FDP)*. Нормалните вредности се од 10 до 14 секунди.

Продолженото време зборува за присуство на *FDP*, абнормален фибриноген или хипофибриногенемија, а скратеното време зборува за хипертромботични состојби.

#### 5.2.2.4.3. Активирано парцијално тромбoplastинско време (APTT-activated partial thromplastin time)

Со овој тест како најопшт и брз тест ("screening test"), се откриваат дефицити на еден или повеќе коагулациски фактори. Исклучок се факторите VII и XIII, кои учествуваат во внатрешниот пат на коагулацијата, т.е. парцијалниот тромбoplastин - цефалин, инозитин (соја фосфат) кој има еквивалентна активност на TF 3 (тромбоцитен фактор 3). Нормални вредности на тестот се од 28 до 45 секунди.

#### 5.2.2.5. Специфични тестови на системот на фибринолиза

##### 5.2.2.5.1. Тест на венска стаза - TBC (Nilsson IM, Robertson B.)

Со овој тест се мери фибринолитичката активност на плазмата, предизвикана со аноксија, како резултат на венската стаза на надлактицата. Манжетната од апаратот се поставуваше за мерење на крвниот притисок. Венскиот притисок се одржува на средина помеѓу систолниот и дијастолниот, во траење од 5 мин. Пред започнување на тестот се зема крв, потоа се изведува индицираната орално-хируршка интервенција и веднаш по завршувањето на интервенцијата се изведува венската стаза во траење од 5 мин., така што непосредно по тестот се зема вториот примерок крв. Фибринолитичката активност се мереше со тестот на фибринска плоча. Со овој тест се дозира нивото на проактиваторите на PLG (50% ткивени и 50% плазмени), односно глобалната фибринолитичка активност.

##### 5.2.2.5.2. Селективно определување на активаторот на фибринолизата ткивен плазминоген активатор - antigen (t-PA-Ag), INNOTEST t-PA

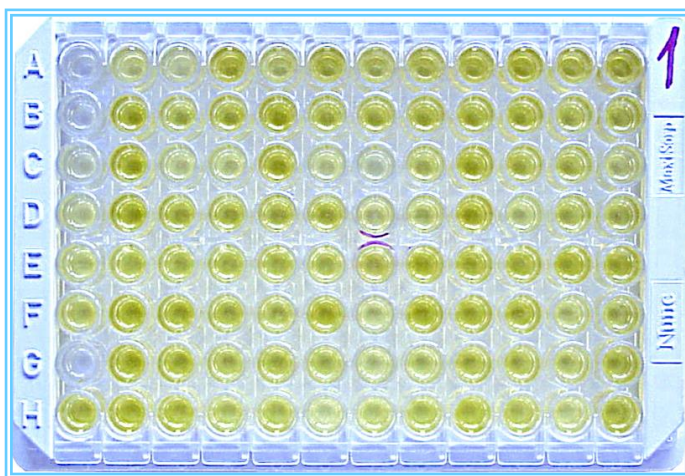
INNOTEST t-PA е имуноензимска анализа, метод MIKRO-ELISSA, со двојни антитела или сендвич-метод, меѓу кои е вметнат антигенот t-PA. Целиот метод се изведува на Terasaki плочки.

Келиите на полистеринската mikro-well плоча се обложени со моноклонални анти-t-PA антитела кои ја сочинуваат солидната фаза. При позитивна реакција обележаното антитело се врзува за солидната фаза, на која се формира комплексот антитело / t-PA-Ag. Инкубација со ензимски супстрат покажува сино

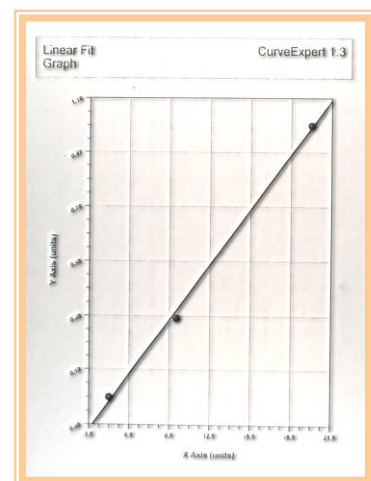


обојување во ќелиите, кое преминува во жолто при стопирање на реакцијата со сулфурна киселина (слика 5).

Вредностите на екстинцијата измерени *спектрофотометриски* (на филтер со апсорпција од 492 nm) се пропорционални на вредностите на *t-PA* присутни во примерокот или стандардниот раствор. Пресметувањето се врши компјутерски со помош на калибрациона крива (слика 6.). Овој метод е над сите досегашни, без можност за лажно позитивни резултати. Антигенот *t-PA* се одредува квантитативно, при што нормалните вредности се од 3 до 10 ng / ml. Овој антиген во испитуваната плазма се детектира до 95% и тоа независно дали е слободен или е во комплекси: *t-PA /  $\alpha_2$  AP* или *t-PA / PAI-1*.



Слика 5. *t-PA Ag*



Слика 6.

Типична калибрациона крива  
за *t-PA Ag*

#### 5.2.2.5.3. Селективно определување на инхибиторите на активаторите на плазминогенот, Plasminogen activator inhibitor-1-antigen (PAI-1-Ag) INNOTEST PAI-1

INNOTEST PA-1 е имуноензимска анализа. Китот потекнува од истата фирма како за *t-PA*. Тој е имуноензимски тест (ELISSA кит) кој служи за определување на количеството на *PAI-1 Ag* "in vitro".

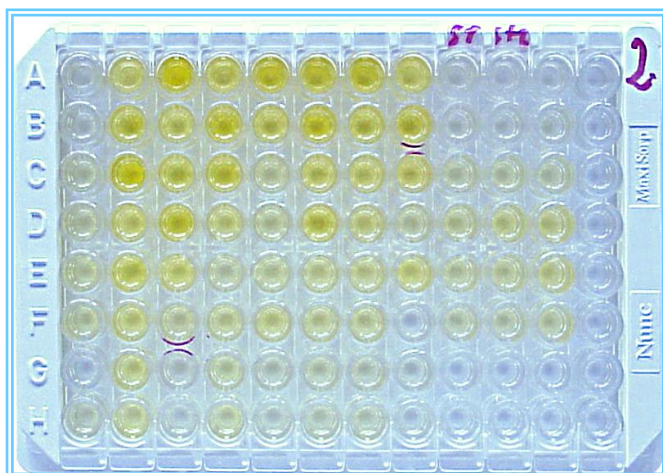
Принцип на тестот е вметнување на антигенот на *PAI-1* меѓу две антитела (сендвич-метод). Целиот метод се изведува, исто така, на *Terassaki* плочки (слика бр. 7).

Ќелиите од полистеринските *mikro-well* плочи се обложени со моноклонални анти - *PAI-1* антитела, кои се врзани со ензимот *horse-radish peroxidase (HRP)*. При позитивна реакција обележаното антитело со ензим се врзува за претходно формиранiot комплекс во солидна фаза, антитело / *PAI-1 - Ag*. Понатаму постапката е иста како и за *t-PA - Ag*.

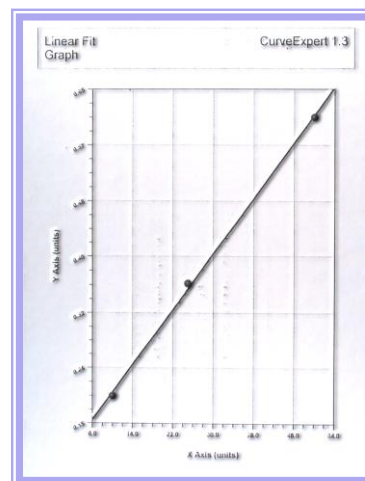
Количеството на *PAI-1 Ag* на примероците се одредува со споредување на

апсорпцијата на примероците со калибрациска крива (слика 8).

Со овој тест количеството на PAI-1 Ag се дозира квантитативно и тоа неговата активна и инактивна форма во слободна и во комплексна форма (t-PA / PAI-1; U-PA / PAI-1 комплекси) е детектира до 80%. Референтните вредности за PAI-1 Ag во плазмата 4 - 43 ng / mL ( $\bar{X}$  18±10 ng / mL).



Слика 7. PA-1 Ag



Слика 8.

Типична калибрациона крива  
за PAI-1 Ag

### 5.2.3. Следење на виталните параметри

Со цел, да се испитаат виталните параметри, кај сите пациенти беше извршено мерење на крвниот притисок и пулсот, и тоа во четири наврати:

- пред интервенцијата,
- по аплицираната анестезија,
- во текот на интервенцијата и
- на крајот на интервенцијата.

Крвниот притисок беше мерен со живин апарат. За нормална вредност беше земено до 140 mmHg (18,7 kPa) за систолниот крвен притисок, а до 90 mmHg (12 kPa) за дијастолниот крвен притисок.

Исто така, премерувањата на крвниот притисок и пулсот беа направени со намера да се објективизира присуството на стравот и болката, како можни причинители за промените на овие витални параметри. Од тие причини беше евидентирано и присуството на стравот и болката, и тоа:

- пред интервенцијата,
- по аплицираната анестезија,
- во текот на интервенцијата и
- на крајот на интервенцијата.

Присуството на стравот и болката, во текот на интервенцијата беше регистрирано според личните исказувања и тоа:

- *отсуство на страв / болка,*
- *присуство на: малку, средно, многу страв / болка, и интензивирање на страв / болка.*

#### **5.2.4. Контролни прегледи**

Контролните прегледи беа спроведени во текот на првите 24, 48 часа и по седум дена од извршената интервенцијата.

Истите беа извршени со намера да се забележи присуството на:

- *едем,*
- *хематом,*
- *болка,*
- *алвеолит,*
- *продолжено крвавење,*
- *состојба на тризмус.*

### **5.3. СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА ПОДАТОЦИТЕ**

За статистичката обработка и анализа на добиените податоци беше користен статистичкиот програм "**Statistica**".

Во статистичката обработка на податоци од испитувањето беа применети следниве методи.

1. **Анализа на сериите со нумерички белези извршена со одредување на мерки на централна тенденција ( $\bar{X} \pm \sigma$ ).**
2. **Одредени се проценти на структура.**
3. **Разлика помеѓу два параметра во сериите со нумерички белези тестирана со *t* - тест за зависни и независни примероци (*t*).**
4. **Разлика помеѓу два параметра со атрибутивни белези кај зависни примероци тестирана со *Sign* - ов тест (*z*).**
5. **Разлика помеѓу повеќе зависни примероци кај атрибутивните серии тестирана со *Friedman* - ов тест (*Chi.Sqr.*).**
6. **Однос помеѓу два параметра со нумерички белези испитуван со одредување на *Пирсонов* коефициент на корелација (*r*).**
7. **Односот кај сериите со атрибутивни белези одредуван со *Spearman R. Correlations* (*Spearman r.*).**

Резултатите се прикажани *табеларно* и *графички*.

*РЕЗУЛТАТИ*

---

## 6. РЕЗУЛТАТИ

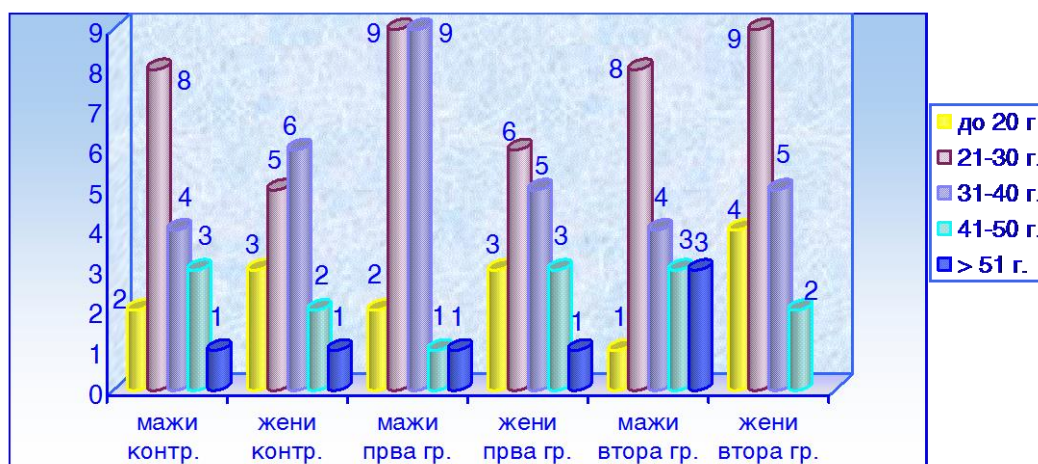
### 6. 1. Анализа на структурата на истражувачкиот материјал

На табела 3. и графикон 3. прикажана е структурата на истражуваниот примерок. Во контролната група мажите се застапени со 18 (51.4%) испитаници, најмногу од нив (8 / 44.4%) се на возраст од 21 до 30 год. Жени се 17 (48.6%), од кои најголем број (6 / 35.3%) се во интервалот од 31 до 40 год. Најмал број испитаници од мажите (1 / 5.6%) и од жените (1 / 5.9%) се регистрирани во интервалот > 51 год.

Табела 3. Дистрибуција на возраста на испитаници според полот

Возраст	КОНТРОЛНА ГРУПА n=35				I гр. (екстракции) n=40				II гр. (опер. интерв.) n=40			
	мажи		жени		мажи		жени		мажи		жени	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%
до 20 г.	2	11.1	3	17.6	2	9.1	3	16.7	1	5.3	4	19.0
21 - 30 г.	8	44.4	5	29.4	9	40.9	6	33.3	8	42.1	9	42.8
31 - 40 г.	4	22.2	6	35.3	9	40.9	5	27.8	4	21.0	5	23.8
41 - 50 г.	3	16.7	2	11.8	1	4.55	3	16.7	3	15.8	2	9.6
> 50 г.	1	5.6	1	5.9	1	4.55	1	5.5	3	15.8	1	4.8
Вкупно	18	100	17	100	22	100	18	100	19	100	21	100

Во првата група испитаници со екстракции кај мажите (22 / 55%), доминираат (9 / 40.9%) испитаници во интервалите од 21 до 30 год. и 31 до 40 год; најмал број (1 / 4.55%) испитаници, застапени се во интервалите од 41 до 50 год. и > 51 год. Кај жените (18 / 45%) од првата група, најмногу (6 / 33.3%) припаѓаат на интервалот од 21 до 30 год., а најмал број (1 / 5.55%) во интервалот > 51 год.



Графикон 3. Дистрибуција на возраста на испитаници според полот



Кај испитаниците од втората група со оперативни интервенции 19 (47.5%) испитаници се од машки пол, при што најголем број (8 / 42.1%) припаѓаат на интервалот од 21 до 30 год., а најмал број (1 / 5.3%) на интервалот до 20 години. Жените се застапени со 21 (52.5%) испитаник, а од нив најголем број (9 / 42.8%) се на возраст од 21 до 30 год., а најмал број (1 / 4.8%) регистрирани се на возраст > 51 год.

На табелите и графиконите кои следуваат, прикажани се аритметичките средини, стандардните девијации и сигнификантноста на разликите на испитуваните параметри во испитувани групи, и помеѓу испитуваните групи и контролната група.

Вредностите на коефициентите на корелација коишто се добиени со корелирање на одредени параметри во рамките на една група, нумерички се прикажани на табелите, а за позначителните корелации се направени и графички прикази.

**Табела 4.** Времетраење на интервенциите и период во кој е земен вториот примерок крв за анализа

Параметар (min)	I група n=40	II група n=40
	$\bar{X} \pm \sigma$	$\bar{X} \pm \sigma$
времетраење на интервенција	15.17±5.08	49.2±20.1
втор примерок крв	6.0±1.8	6.47±2.8

Времетраењето на екстракциите кај пациентите од првата група (табела 4), изнесуваше  $15.17 \pm 5.08$  минути, додека вторите примероци земена крв по истите беа реализирани за  $6.0 \pm 1.8$  минути .

Должината на оперативните интервенции (табела 4), изнесуваше  $49.2 \pm 20.1$  минути, а потоа примероците крв беа земени за  $6.47 \pm 2.8$  минути.

## 6. 2. Резултати за вредностите на тромбоцитите и хематокритот

Средните вредностите за бројот на тромбоцитите пред и по интервенциите кај првата и втората група прикажани се на табела 5. и графикон 4.

Анализата на средната вредност на тромбоцитите пред ( $253.0 \times 10^9/L$ ) екстракциите кај првата група испитаници во однос на средната вредност по ( $242.7 \times 10^9/L$ ) екстракциите покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 4.0$  и  $p < 0.01$ ). Средната вредност на хематокритот по (40,1%) екстракциите кај првата група испитаници е намалена, но разликата не е статистички значајна ( $t = 1,58$  и  $p > 0.05$ ).

Кај втората група испитаници анализата на средната вредности на тромбоцитите пред ( $258.0 \times 10^9/L$ ) оперативната интервенција во однос со средната вредност на тромбоцитите по ( $248.1 \times 10^9/L$ ) интервенциите покажува намалување и висока статистички сигнификантна разлика ( $t = 3.27$  и  $p < 0.01$ ).

**Табела 5.** Вредности на тромбоцитите и хематокритот пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници

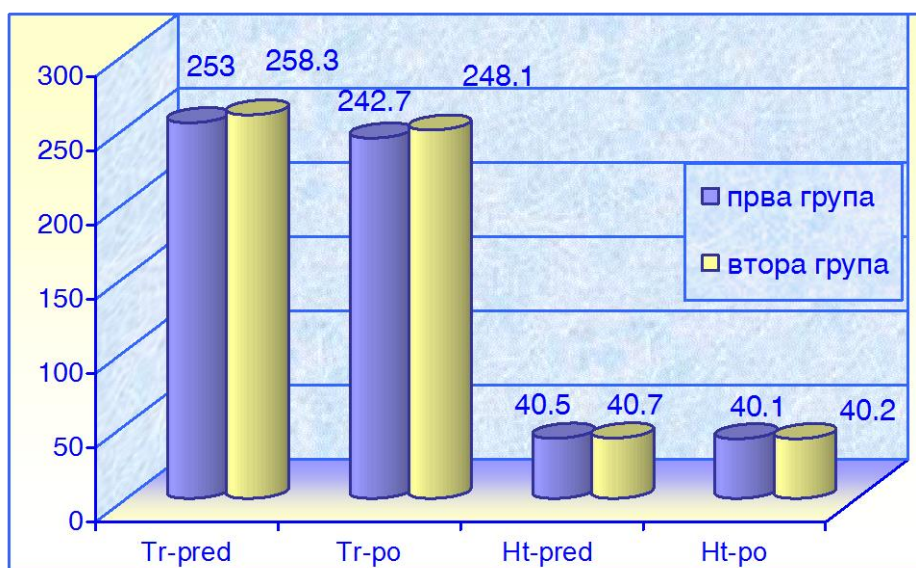
Параметри	I група испитаници со екстракции n=40				II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
Tr-пред	253.0	57.6	4.0	p<0.01**	258.3	54.7	3.27	p<0.01**
Tr-по	242.7	57.5			248.1	52.0		
Ht-пред	40.5	4.3	1.58	p>0.05	40.7	4.3	1.4	p>0.05
Ht-по	40.1	4.4			40.2	4.1		

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Средните вредностите на хематокритот по (40,2%) оперативните интервенции кај втората група испитаници се помали во однос на истите пред интервенциите (40,7%), меѓутоа, разликата не е статистички значајна ( $t = 1.4$  и  $p > 0.05$ ).

На графикон 4. претставени се средните вредностите на тромбоцитите и хематокритот кај првата и втората испитувана група.



**Графикон 4.** Вредности на тромбоцитите и хематокритот пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници

### 6.3. Резултати од агрегацијата на тромбоцитите, со ADP и колаген



На табела 6. и графикон 5. прикажани се средните вредности на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP* и *колаген*, пред и по интервенциите кај првата и втората група испитаници.

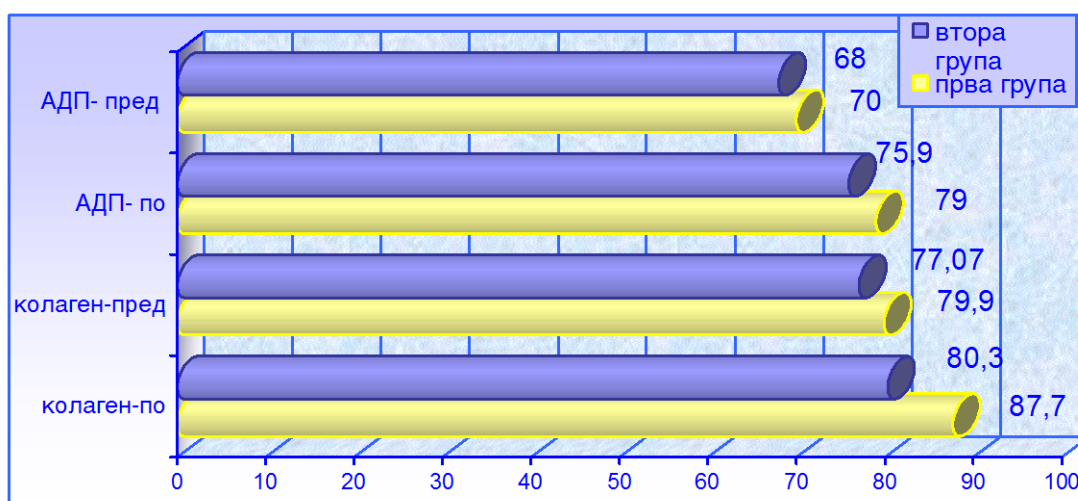
Анализата на средните вредности на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP* пред (70%) и по (79%) интервенција кај испитаниците од првата група покажа зголемување, но, со ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2.3$  и  $p < 0.05$ ). Средните вредности на агрегацијата на тромбоцитите со *колаген* пред (79,9%) и по (87,7%) екстракцијата кај испитаниците од првата група значајно не се разликуваат ( $t = 1.96$  и  $p > 0.05$ ).

**Табела 6.** Вредности на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP* и *колаген*, пред и по интервенција кај првата и втората група

агрегација (%)	I група испитаници со екстракции n=40				II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
<i>ADP</i> - пред	70.0	19.0	2.3	p<0.05*	68.0	19.6	2.19	p<0.05*
<i>ADP</i> - по	79.0	26.3			75.9	29.5		
<i>колаген</i> -пред	79.9	23.9	1.96	p>0.05	77.07	25.5	0.79	p>0.05
<i>колаген</i> -по	87.7	29.3			80.3	29.5		

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност



**Графикон 5.** Вредности на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP* и *колаген*, пред и по интервенција кај првата и втората група

На истата табела, прикажана е анализата на средната вредност на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP* пред (68,0%) и по (75,9%) интервенција,

кај испитаниците од втората група. Добиено е зголемување на средната вредност и ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2.19$  и  $p < 0.05$ ). Анализата на средните вредности на тестот на агрегација на тромбоцитите со колаген пред (77,07%) и по (80,3%) оперативните интервенции кај испитаниците од втората група покажа резултати кои значајно не се разликуваат ( $t = 0.79$  и  $p > 0.05$ ).

#### 6.4. Резултати од скрининг тестовите

Во дистрибуцијата на податоците на табела 7. се покажуваат средните вредности од брзите ("screening") тестови на хемостазата кај првата и втората група испитаници, пред и по интервенција, и кај контролната група.

Средните вредности на протромбинското време (PTT) по (12,2 сек.) екстракцијата во однос на средните вредности на протромбинското време пред (12,02 сек.) екстракцијата кај првата група испитаници се зголемени, при што анализата покажа ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2.08$  и  $p < 0.05$ ).

Анализата на средната вредност на протромбинското време кај контролната група (12.1сек) покажа незначително поголеми вредности во однос на средните вредностите пред екстракција (12.02 сек) кај првата група испитаници, што е потврдено за  $t = 0,57$  и  $p > 0.05$ .

Слични резултати се добиени и за средните вредности на протромбинското време по (12.2 сек) екстракција кај првата група испитаници и контролната група (12,1 сек.) така што и оваа анализа на резултатите не покажа статистичка сигнификантност ( $t = 0,49$  и  $p > 0,05$ ).

Разликите во средните вредности на активираното парцијално тромбoplastинско време (APTT) на примероците пред (32,7сек.) / по (32,7сек.) екстракциите кај првата група испитаници и вредностите на истиот тест кај контролната група (32,22 сек.) во сите испитувани релации не се статистички значајни ( $t=0,18$ ;  $t=1,18$ ;  $t=1,02$ ; и  $p >0,05$ ).

На табела 7. анализата на разликите за средните вредности на тромбинското време (TT) пред / по екстракцијата кај првата група испитаници не покажа значајна разлика ( $t = 0.23$  и  $p > 0.05$ ). Додека, средните вредностите на тромбинското време пред (17,65 сек) и по (17,8 сек.) екстракцијата во однос на средната вредност на тестот кај контролната група (16,6 сек) се поголеми и покажаа значајна статистичка сигнификантност ( $t=2,05$ ;  $t=2,23$  и  $p<0.05$ ).

Во дистрибуцијата на податоците на табела 7. се забележува дека кај втората група испитаници со оперативни интервенции, средните вредности на протромбинското време (PTT) по интервенциите (12.05 сек) има поголеми средни вредности пред операциите (11,9 сек.), но, тоа зголемување не е статистички сигнификантно ( $t = 1.4$  и  $p > 0.05$ ).

Слични резултати се добиени при анализата на средните вредности на протромбинското време кај контролната група (12.1 сек) и средните вредности пред (11.9 сек) и по (12.05 сек) оперативната интервенција. Анализата во двата случаја покажа дека утврдената разлика не е статистички значајна ( $t = 0.99$ ;  $t = 0.33$  и  $p > 0.05$ ).

**Табела 7. Вредности на протромбинско време (РТТ), активирано парцијално тромбoplastинско време (АРТТ) и тромбинско време (ТТ), пред и по интервенција, кај првата, втората и контролната група**

Параметри (sec)	I група испитаници со екстракции n=40				II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
РТТ-пред	12,02	0.97	2.08	p<0.05*	11,9	0.91	1.4	p>0.05
РТТ-по	12,2	1.16			12,05	0.71		
РТТ-пред	12,02	0.97	0.57	p>0.05	11,9	0.91	0.99	p>0.05
РТТ-контр.	12,1	0.51			12,1	0.63		
РТТ-по	12,2	1.16	0.49	p>0.05	12,05	0.71	0.33	p>0.05
РТТ-контр.	12,1	0.51			12,1	0.63		
АРТТ-пред	32,7	4.02	0.18	p>0.05	33,45	4.8	0.74	p>0.05
АРТТ-по	32,7	4.3			33,1	5.03		
АРТТ-пред	32,7	4.02	1.18	p>0.05	33,45	4.8	1.31	p>0.05
АРТТ-контр.	32,22	3.40			32,22	3.40		
АРТТ-по	32,7	4.3	1.02	p>0.05	33,1	5.03	0.93	p>0.05
АРТТ-контр.	32,22	3.40			32,22	3.40		
ТТ-пред	17,65	2.19	0.23	p>0.05	18,3	3.6	0.62	p>0.05
ТТ-по	17,8	2.07			18,4	3.3		
ТТ-пред	17,65	2.19	2.05	p<0.05*	18,3	3.6	4.68	p<0.01**
ТТ-контр.	16,6	3.5			16,6	3.5		
ТТ-по	17,8	2.07	2.23	p<0.05*	18,4	3.3	5.15	p<0.01**
ТТ-контр.	16,6	3.5			16,6	3.5		

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност

SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност

p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Споредувајќи ги средните вредности пред / по оперативната интервенција кај втората група испитаници и средните вредности на активираното парцијално тромбoplastинско време - АРТТ кај контролната група добивме резултати кои во сите релации не покажаа статистички значајна разлика ( $t = 0,74$ ;  $t = 1,31$ ;  $t = 0,93$  и  $p > 0,05$ ).

На табела 7. прикажана е анализата на средните вредностите на тромбинското време пред (18,3 сек) и по (18,4 сек) оперативната интервенција кај втората група испитаници, така што релацијата не покажа статистички

значајна разлика ( $t = 0.62$  и  $p > 0.05$ ). Додека, компарирајќи ги средните вредности на тромбинското време пред (18,3 сек) интервенција и средните вредности на тромбинското време на контролна група (16,6 сек.), како и средните вредности на истиот тест по интервенција (18,4 сек) и средните вредности на контролната група (16,6 сек.), добиените резултати покажаа висока статистичка сигнификантност ( $t = 4,68$ ;  $t = 5,1$  и  $p < 0,01$ ).

### 6.5. Резултати од параметрите на фибринолизата

#### 6.5.1. Резултати од тестот на венска стаза (ТВС)

На табела 8. и графикон 6. прикажани се резултатите од анализите за средните вредности на активаторите и инхибиторите на фибринолизата од ТВС, пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници.

Средните вредности на активаторите пред (80.37%) во однос на средните вредности на активаторите по (54.12%) екстракцијата покажаа резултати во насока на намалена фибринолиза, со висока статистичка сигнификантност ( $t = 9,15$  и  $p < 0,01$ ). Анализата на средните вредностите на инхибиторите пред (80.47%) и по (94.30) екстракцијата кај првата група испитаници, исто така покажаа висока статистичка сигнификантна разлика ( $t = 4,32$  и  $p < 0.01$ ).

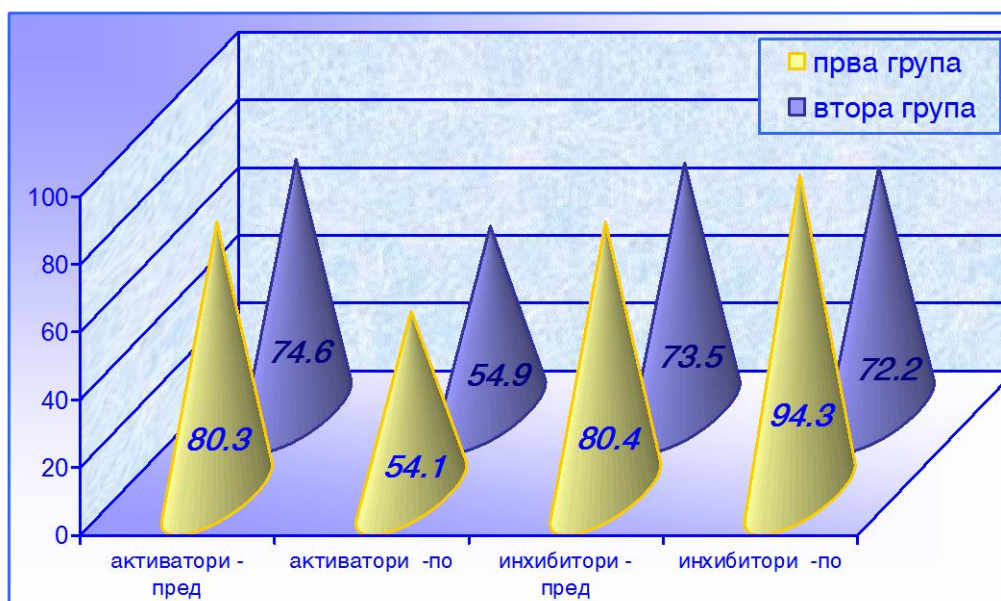
**Табела 8. Вредности од тестот на венска стаза, пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници**

Параметри (%)	I група испитаници со екстракцији n=40				II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
активатори - пред	80.37	17.96	9.15	p<0.01**	74.67	18.98	6.30	p<0.01**
активатори-по	54.12	9.54			54.9	9.95		
инхибитори-пред	80.47	34.75	4.32	p<0.01**	73.52	21.14	0.29	p>0.05
инхибитори-по	94.30	29.25			72.25	22.96		

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Слични резултати се добиени при анализата на средните вредности на активаторите пред (74.67%) и по (54.9%) оперативната интервенција кај втората група испитаници. Тоа укажува на релација со висока статистичка сигнификантна разлика ( $t = 6.30$  и  $p < 0.01$ ). Средните вредности на инхибиторите по (72.25%) оперативната интервенција во однос на средните вредности на инхибиторите пред (73.52%) оперативната интервенција кај втората група испитаници покажаа дека не постои статистички значајна разлика ( $t = 0.29$  и  $p > 0.05$ ).



**Графикон 6.** Вредности од тестот на венска стаза, пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници

#### 6.5.2. Анализа на разликите на вредностите од тестот на венската стаза кај контролната, првата и втората група испитаници

На табела 9. и графикон 7. прикажана е анализата на резултатите од ТВС. Тестирани се разликите на средните вредности на активаторите и инхибиторите, пред и по екстракциите кај испитаниците од првата група, со истите параметри на контролната група.

Средните вредности на активаторите пред (80,37 %) и по (54,12 %) екстракциона интервенција кај првата група испитаници, значајно се поголеми во однос на средните вредности на активаторите на фибринолизата кај контролната група (21,08%). Анализата на средните вредности на активаторите и во двете релации укажува за висока статистичка сигнификантна разлика ( $t = 18,3$ ;  $t = 16,82$  и  $p < 0.01$ ).

Слични резултати се добиени и за средните вредности на инхибиторите на фибринолизата од изработениот тест на венска стаза, изведен пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници.

Средните вредностите на инхибиторите пред (80,47%) егзодонцијата кај пациентите од првата група значајно се поголеми во однос на средните вредности кај контролната група (41,60%). Добиена е статистички висока сигнификантна разлика ( $t = 6,18$  и  $p < 0.01$ ).

**Табела 9.** Вредности на тестот на венска стаза пред и по интервенција



## кај првата и контролната група

Параметри (%)	I група испитаници со екстракции / контролна група n = 40 / n = 35			
	$\bar{X}$	SD	t	p
активатори - пред I гр./контр. гр.	80.37 / 21.08	17.96 / 7.07	18.30	p<0.01**
активатори - по I гр./контр. гр.	54.12 / 21.08	9.54 / 7.07	16.82	p<0.01**
инхибитори - пред I гр./контр. гр.	80.47 / 41.60	34.75 / 14.15	6.18	p<0.01**
инхибитори - по I гр./контр. гр.	94.30 / 41.60	29.25 / 14.15	9.70	p<0.01**

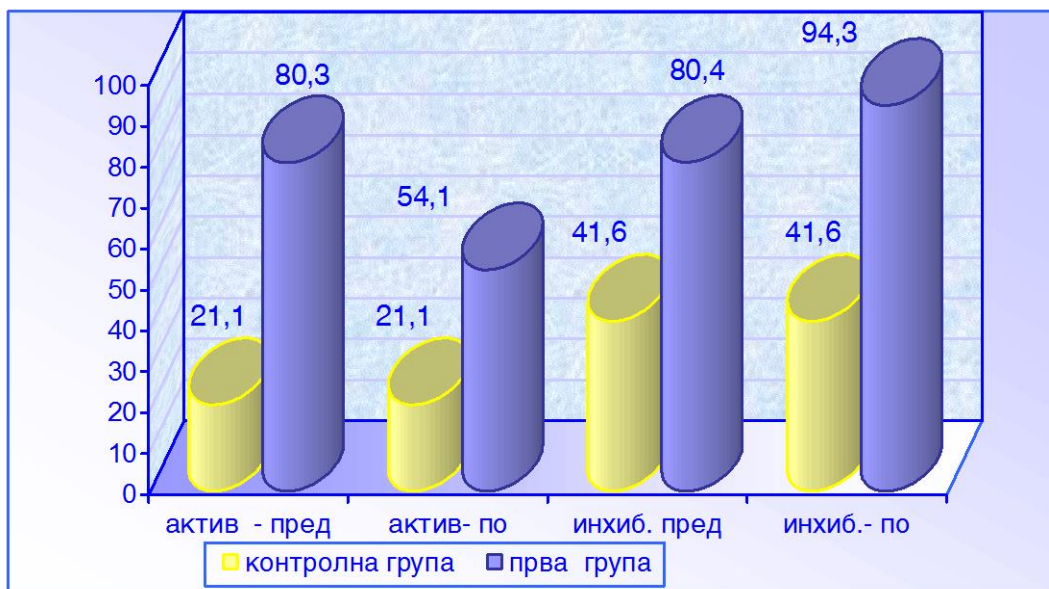
$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност

SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност

p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Исто така, анализата на средната вредноста на инхибиторите на фибринолизата по интервенција (94,30%) кај првата група во однос на истата вредност кај контролната група (41,60%) значајно се разликува. Студентовиот "t" тест покажа висока статистичка сигнификантност (t = 9.70 и p < 0.01).



Графикон 7. Вредности на тестот на венска стаза пред и по интервенција кај првата и контролната група

На табела 10. и графикон 8. прикажана е анализата на резултатите од TBC кај втората и контролната група. Тестирани се разликите на средни вредности на активаторите и инхибиторите, пред и по интервенција кај испитаниците од

втората група, со средните вредности на истите параметри кај контролната група.

**Табела 10.** Вредности на тестот на венска стаза пред и по интервенција кај втората и контролната група

Параметри (%)	II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p
активатори - пред II гр./контр.гр.	74.67 / 21.08	18.98 / 7.07	15.75	p<0.01**
активатори - по II гр./контрол.гр.	54.90 / 21.08	9.54 / 7.07	16.73	p<0.01**
инхибитори - пред II гр./контрол.гр.	73.52 / 41.60	21.14 / 14.15	7.56	p<0.01**
инхибитори - по II гр./контрол.гр.	72.25 / 41.60	22.96 / 14.15	6.83	p<0.01**

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност



**Графикон 8.** Вредности на тестот на венска стаза пред и по интервенција кај втората и контролната група

Анализите на средните вредности на активаторите на фибринолизата од тестот на венската стаза, пред (74,67%) и по (54,90%) оперативната орално-хируршка интервенција, и средните вредности на активаторите на фибринолизата кај контролната група, покажаа висока статистичка сигнификантност и во двете испитувани релации ( $t = 15,75$ ;  $t = 16,73$  и  $p < 0,01$ )

Средните вредности на инхибиторите пред (73,52%) интервенција кај втората група испитаници значајно се разликуваат во однос на истите кај контролната група (41,60%), така што анализата покажа висока статистички

сигнификантна разлика ( $t = 7,56$  и  $p < 0,01$ ). Исто така, разликата во однос на средната вредност на инхибиторите на фибринолизата по (72,25%) интервенција значајно се разликува во однос на средната вредност на инхибиторите на фибринолизата кај контролната група (41,60%). "  $t$  " - тестот покажа висока статистичка сигни-фикантност ( $t = 6,83$  и  $p < 0.01$ ).

### 6.5.3. Резултати од вредностите на $t$ -PA и PAI-1

На табела 11. и графикон 9. прикажана е дистрибуција на податоци за  $t$ -PA и PAI-1 кај двете групи испитаници пред и по извршените интервенции.

Висока статистичка сигнификантност ( $t = 3,29$  и  $p < 0.01$ ) постои при анализата на средните вредности на  $t$ -PA пред (4,43 ng/ml) и по (3,55 ng/ml) екстракцијата кај првата група испитаници. Но, средните вредности на  $t$ -PA пред (4,44 ng/ml) кај втората група испитаници и средните вредности по операцијата (4,26 ng/ml), анализирани со " $t$ " тестот не покажаа статистички значајна разлика ( $t = 0,90$  и  $p > 0,05$ ).

**Табела 11.** Вредности на  $t$ -PA и PAI-1 пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници

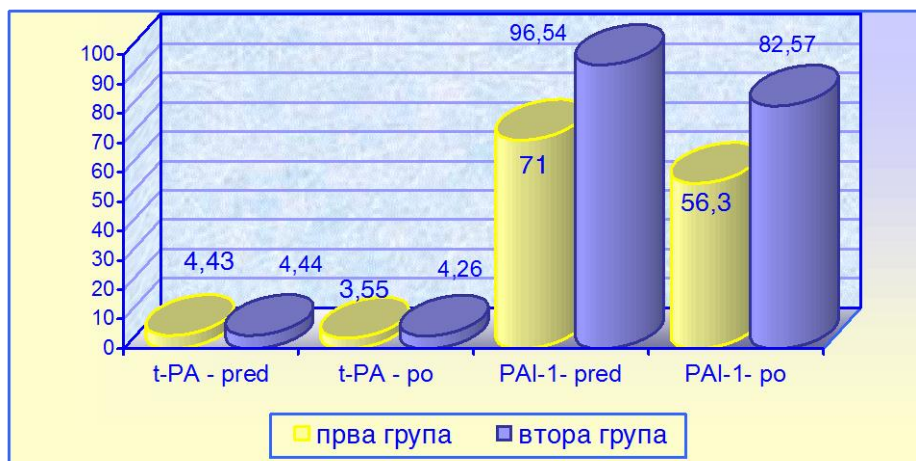
Параметри (ng/ml)	I група испитаници со екстракцији n=40				II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
$t$ -PA - пред	4,43	1.88	3.29	$p < 0.01^{**}$	4,44	1.83	0.90	$p > 0.05$
$t$ -PA - по	3,55	1.38			4,26	1.80		
PAI -1- пред	71,0	42.8	2.59	$p < 0.05^*$	96,54	39.80	2.95	$p < 0.01^{**}$
PAI -1- по	56,3	38.2			82,57	39.65		

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

$p < 0.05^*$  - ниска статистичка сигнификантност  
 $p < 0.01^{**}$  - висока статистичка сигнификантност

Анализата на средните вредности на PAI-1 по екстракција (56.3 ng/ml) кај првата група испитаници намалена е во однос на средната вредност пред (71,0 ng/ml) екстракцијата. Студентовиот " $t$ " тест покажа ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2,59$  и  $p < 0,05$ ). Средната вредност на PAI-1 по (82.57 ng/ml) оперативните интервенции е значајно намалена во однос на средната вредност пред (96.54 ng/ml), со висока статистичка сигнификантност ( $t = 2,95$  и  $p < 0,01$ ).





**Графикон 9.** Вредности на *t-PA* и *PAI-1* пред и по интервенција кај првата и втората група испитаници

#### 6.5.4. Анализа на разликите на вредностите на *t-PA* и *PAI-1* кај контролната, првата и втората група испитаници

На табела 12. и графикон 10. прикажани се разликите на средните вредности на *t-PA* и *PAI-1* кај испитаниците од првата група, пред и по екстракциите, компарирани со средните вредности на истите параметри кај контролната група.

Средните вредности на *t-PA* и *PAI-1* пред и по екстракцији значајно се поголеми во однос на истите параметри кај контролната група; анализираниите разлики се високо статистички сигнификантни во сите релации, освен во релацијата *t-PA* по интервенција: I група / контролна група, каде што постои ниска статистички сигнификантна разлика.

Имено, постои висока статистичка сигнификантност ( $t = 4,26$  и  $p > 0.01$ ) помеѓу средните вредности на *t-PA* пред ( $4,43 \text{ ng/ml}$ ) екстракцијата кај испитаниците од првата група во однос на средните вредности на *t-PA* кај контролната група ( $2,94 \text{ ng/ml}$ ).

Анализата на разликите на средните вредности на *t-PA* по ( $3,55 \text{ ng/ml}$ ) екстракција кај испитаниците од првата група во однос на средните вредности на контролната група *t-PA* ( $2,94 \text{ ng/ml}$ ), покажа ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2,21$  и  $p < 0.05$ ).

Средните вредности на *PAI-1* пред ( $71,03 \text{ ng/ml}$ ) и по ( $56,35 \text{ ng/ml}$ ) екстракцији кај првата група испитаници значајно се поголеми во однос на истите параметри кај контролната група ( $13,26 \text{ ng/ml}$ ), така што анализираниите разлики покажаа слични резултати во сите релации.

Постои висока статистичка сигнификантност ( $t = 7,89$  и  $p > 0.01$ ) помеѓу средните вредности на PAI-1 пред ( $71,03 \text{ ng/ml}$ ) екстракција кај испитаниците од првата група, во однос на средните вредности на PAI-1 кај контролната група ( $13,26 \text{ ng/ml}$ ).

Анализата на разликите на средните вредности на PAI-1 по ( $56,35 \text{ ng/ml}$ ) екстракција кај испитаниците од првата група во однос на средните вредности на PAI-1 на контролната група ( $13,26 \text{ ng/ml}$ ), покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 6,60$  и  $p < 0.01$ ).

**Табела 12.** Вредности на t-PA и PAI-1 пред и по интервенција кај првата и контролната група

Параметри (ng/ml)	I група испитаници со екстракции / контролна група n = 40 / n = 35			
	$\bar{X}$	SD	t	p
t-PA - пред I гр./контрол.гр.	4.43/2.94	1.88/0.89	4.26	$p < 0.01^{**}$
t-PA - по I гр./контрол.гр.	3.55/2.94	1.38/0.89	2.21	$p < 0.05^*$
PAI-1 - пред I гр./контрол.гр.	71.03/13.26	42.88/5.92	7.89	$p < 0.01^{**}$
PAI-1 - по I гр./контрол.гр.	56.35/13.26	38.17/5.92	6.60	$p < 0.01^{**}$

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

$p < 0.05^*$  - ниска статистичка сигнификантност  
 $p < 0.01^{**}$  - висока статистичка сигнификантност



**Графикон 10.** Вредности на t-PA и PAI-1 пред и по интервенција кај првата и контролната група

На табела 13. и графикон 11. прикажани се тестираните разлики на средните вредности на *t-PA* и *PAI-1* пред и по оперативните интервенции кај испитаниците од втората група и средни вредности на *t-PA* и *PAI-1* на контролната група.

**Табела 13.** Вредности на *t-PA* и *PAI-1* пред и по интервенција, кај втората и контролната група

Параметри (ng/ml)	II група испитан. со операт.интер / контр. група n = 40 / n = 35			
	$\bar{X}$	SD	t	p
<i>t-PA</i> - пред II гр./контрол.гр.	4.44/2.94	1.83/0.89	4.39	p<0.01**
<i>t-PA</i> - по II гр./контрол.гр.	4.26/2.94	1.80/0.89	3.90	p<0.01**
<i>PAI-1</i> - пред II гр./контрол.гр.	96.54/13.26	39.80/5.92	12.2	p<0.01**
<i>PAI-1</i> - по II гр./контрол.гр.	82.57/13.26	39.65/5.92	10.2	p<0.01**

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Вредностите на *t-PA* и *PAI-1* пред и по оперативната интервенција кај втората група испитаници, значајно се поголеми во однос на истите параметри кај контролната група, така што анализата на средните вредности покажа висока статистички сигнификантна разлика во сите испитувани релации.



**Графикон 11.** Вредности на *t-PA* и *PAI-1* пред и по интервенција, кај втората и контролната група

Имено, средните вредности на *t-PA* пред (4,44 ng/ml) оперативната интервенција кај испитаниците од втората група во однос на *t-PA* на контролната група (2,94ng/ml) покажаа висока статистичка сигнификантност ( $t=4,39$  и  $p < 0.01$ ).

Исто така, средните вредности на *t-PA* по (4,26 ng/ml) оперативната интервенција кај испитаниците од втората група во однос на *t-PA* на контролната група (2,94 ng/ml) покажаа висока статистички сигнификантна разлика ( $t = 3,90$  и  $p < 0.01$ ).

Анализата на средните вредности на *PAI-1* пред (96,54 ng/ml) оперативните интервенции во однос на средните вредности на *PAI-1* на контролната група (13,26 ng/ml) покажа статистички висока сигнификантна разлика ( $t = 12,2$  и  $p < 0.01$ ).

Слични резултати се добиени и со анализата на средните вредности на *PAI-1* по (82,57 ng/ml) оперативните интервенции во однос на средните вредности на *PAI-1* на контролната група (13,26 ng/ml); тие покажаа постоење на висока статистички сигнификантна разлика ( $t = 10,2$  и  $p < 0.01$ ).

## 6.6. Резултати од вредностите на виталните параметри

### 6.6.1. Резултати од вредностите на систолниот и дијастолниот притисок

**Табела 14.** Вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок во текот на интервенциите кај првата и втората група

крвен притисок kPa	I група n = 40		II група n = 40	
	систолен $\bar{X} \pm \sigma$	дијастолен $\bar{X} \pm \sigma$	систолен $\bar{X} \pm \sigma$	дијастолен $\bar{X} \pm \sigma$
пред интервен.	16.59±1.99	10.66±1.44	16.58±1.97	10.80±1.46
по анестезија	16.57±2.47	11.26±1.84	16.68±2.4	11.27±1.87
во тек на интерв.	16.78±2.52	11.37±1.76	16.70±2.5	11.50±1.9
по интервенција	16.30±2.61	10.80±1.62	16.29±2.56	11.08±1.58

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност

$\sigma = SD$  - стандардна девијација

На табела 14. прикажана е средната вредност на крвниот притисок за време на екстракциите и оперативните интервенции кај испитаниците од првата и втората група.

Кај првата група испитаници не се забележуваат некои поголеми разлики во вредностите пред интервенцијата, по анестезијата, во текот и на крајот на екстракциите (табела 14., графикон 12.). Имено, кај првата група испитаници средните вредности на систолниот крвен притисок пред да се даде

анестезија (пред интервенцијата) изнесува  $16,59$   $kPa$  со стандардна девијација  $1,99$ ; по дадената анестезија систолниот притисок изнесува средно  $16,57$   $kPa$  и стандардна девијација  $2,47$ ; во текот на екстракцијата изнесува  $16,78$   $kPa$ , со стандардна девијација  $2,52$ ; по извршените екстракции средната вредност на систолниот притисок кај првата група испитаници беше  $16,3$   $kPa$  и стандардна девијација  $2,61$ .

Слични резултати се добиени и од средните вредности на систолниот крвен притисок кај втората група испитаници, измерени за време на оперативните интервенции (табела 14., графикон 13.).

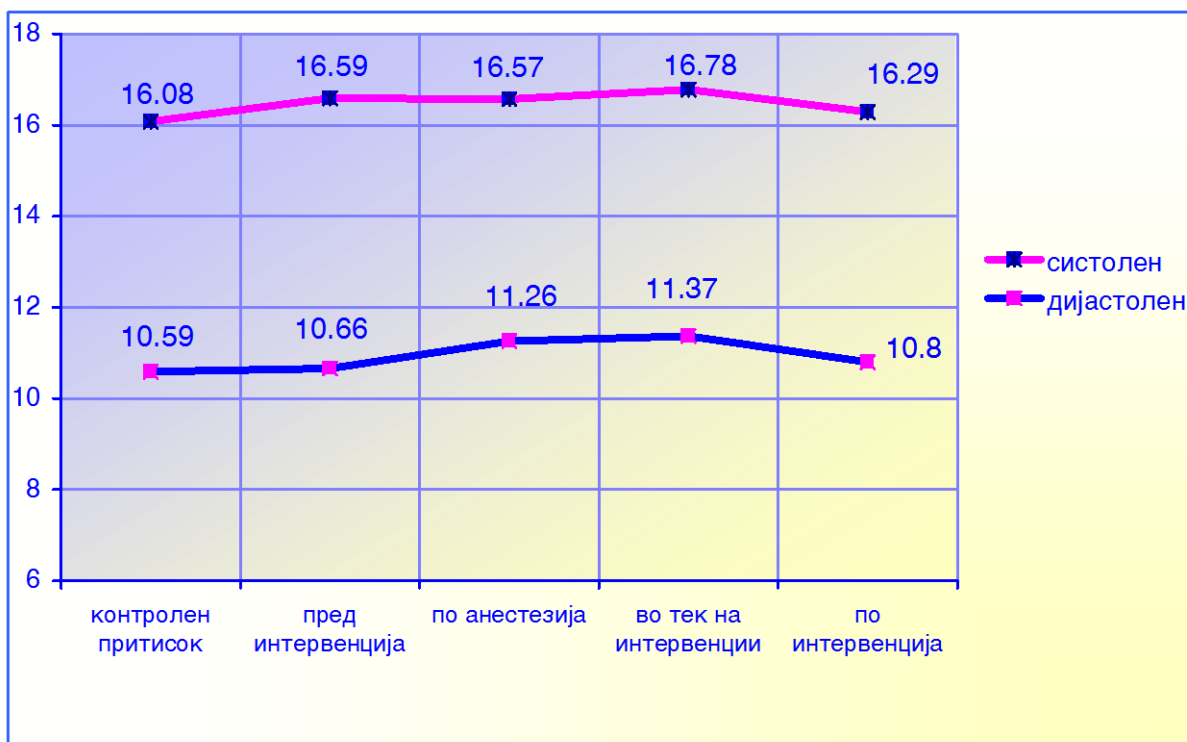
Средната вредност на систолниот крвен притисок, кај втората група испитаници, пред интервенцијата изнесува  $16,58$   $kPa$  со стандардна девијација  $1,97$ ; по дадената анестезија  $16,68$   $kPa$  и стандардна девијација  $2,4$ ; во текот на орално-хируршките оперативни интервенции изнесува  $16,7$   $kPa$ , со стандардна девијација  $2,5$ ; додека, по извршените операции средната вредност на систолниот притисок кај втората група испитаници беше  $16,29$   $kPa$  и стандардна девијација  $2,56$ .

Од прикажаната дистрибуција (табела 14. графикон 12.) на средните вредности на дијастолниот крвен притисок, кај првата група испитаници може да се констатира дека некои поголеми разлики во вредностите на дијастолниот крвен притисок пред интервенцијата, по анестезијата, во текот и на крајот на екстракциите, не се забележуваат.

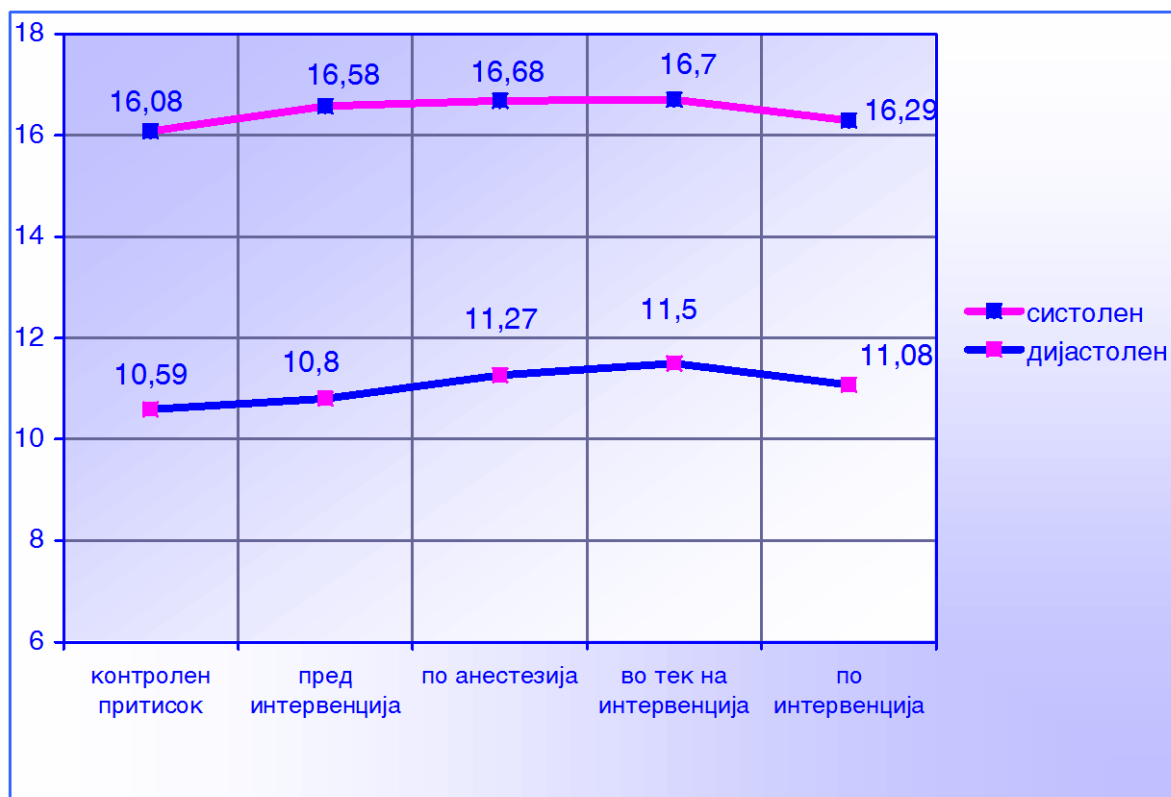
Добиени се следниве резултати: средните вредности на дијастолниот крвен притисок пред интервенцијата изнесува  $10,66$   $kPa$  со стандардната девијација  $1,44$ ; после дадената анестезија  $11,26$   $kPa$  и стандардна девијација  $1,84$ ; во текот на екстракцијата  $11,37$   $kPa$ , со стандардна девијација  $1,76$ ; а по извршените екстракции средната вредност на дијастолниот притисок кај првата група испитаници беше  $10,8$   $kPa$  и стандардна девијација  $1,62$ .

Слични резултати се добиени и од анализата на разликите од средните вредности на дијастолниот крвен притисок кај втората група испитаници измерени за време на оперативните орално хируршки интервенции (табела 14., графикон 13.).

Кај втората група средната вредност на дијастолниот крвен притисок, кај втората група испитаници, пред интервенцијата беше  $10,8$   $kPa$  со стандардна девијација  $1,46$ ; по дадената анестезија изнесува  $11,27$   $kPa$  и стандардна девијација  $1,87$ ; во текот на орално-хируршките оперативни интервенции изнесува  $11,5$   $kPa$ , со стандардна девијација  $1,9$ ; додека, по извршените операции средната вредност на дијастолниот притисок кај втората група испитаници беше  $11,08$   $kPa$  и стандардна девијација  $1,58$ .



**Графикон 13.** Вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок кај првата група испитаници



**Графикон 14.** Вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок кај втората група испитаници



## 6.6.2. Анализа на разликите на вредностите на крвниот притисок

На табела 15. прикажана е анализата на разликите на средните вредности од систолниот притисок, при интервенциите кај контролната, првата и втората група испитаници. Анализата на средните вредности не покажа статистички значајна разлика и тоа во сите анализирани релации.

**Табела 15.** Вредности на систолниот притисок пред и по интервенција кај првата, втората и контролната група

Систолен притисок kPa	I група испитаници со екстракции n = 40				II група испитаници со оперативни интервенции n = 40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
контролна група	16,08	1.11	1.77	p>0.05	16.08	0.93	1.44	p>0.05
пред интервенц.	16.59	1.99			16.58	1.97		
пред интервенц.	16.59	1.99	0.09	p>0.05	16.58	1.97	0.39	p>0.05
по анестезија	16.57	2.47			16.68	2.49		
по анестезија	16.57	2.47	0.66	p>0.05	16.68	2.47	0.25	p>0.05
во тек на интерв.	16.78	2.52			16.78	2.52		
во тек на интерв.	16.78	2.52	1.47	p>0.05	16.78	2.52	1.81	p>0.05
по интервенција	16.38	2.61			16.29	2.56		
разлики	Chi Sqr.=2.49			p<0.47*	Chi Sqr.=3.29			p<0.34*

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Средната вредност на систолниот притисок кај контролната група (16.08 kPa) во однос на средната вредност на систолниот крвен притисок пред (16,59 kPa) интервенција, кај првата група испитаници со екстракции не покажа статистичка значајност ( $t = 1,77$  и  $p > 0,05$ ). Анализата на средните вредности на систолниот притисок пред интервенцијата (16,59 kPa) и по (16,57 kPa) анестезијата кај првата група испитаници, исто така, значајно не се разликува ( $t = 0,09$  и  $p > 0,05$ ).

Слични резултати покажаа средните вредности на систолниот притисок по анестезија (16,57 kPa) и во текот на интервенцијата (16,78 kPa), и разликата не е сигнификантна ( $t = 0,66$  и  $p > 0,05$ ). Исто така, анализата на средните вредности на систолниот притисок во текот на интервенцијата (16,78 kPa) и по интервенцијата (16,38 kPa), не покажа сигнификантна разлика ( $t = 1,47$  и  $p > 0,05$ ).

Но, анализата на разликата на средните вредности кај систолниот притисок пред, по анестезијата, во текот и по екстракциите кај првата група испитаници, како целина на четири компоненти се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 2.49$  и  $p < 0.47$ ).

Средната вредност на систолниот притисок кај контролната група (16,08



кPa) во однос на истата пред (16,58 кPa) интервенција, кај втората група испитаници со оперативни интервенции не е статистички значајна ( $t = 1,44$  и  $p > 0,05$ ).

Анализата на средните вредности на систолниот притисок пред интервенција (16,58 кPa) и по анестезијата (16,68 кPa) кај втората група испитаници значајно не се разликува ( $t = 0,39$  и  $p > 0,05$ ).

Слични резултати со првата група испитаници покажаа средните вредности на систолниот крвен притисок по анестезијата (16,68 кPa) и во текот на интервенцијата (16,78 кPa) кај втората група испитаници; разликата не е сигнификантна ( $t = 0,25$  и  $p > 0,05$ ). Исто така, анализата на средните вредности на систолниот притисок во текот на интервенцијата (16,78 кPa) и по интервенцијата (16,29 кPa) не покажа значајна разлика ( $t = 1,81$  и  $p > 0,05$ ).

Но, анализата на разликите на средните вредности кај систолниот притисок пред, по анестезијата, во текот и по екстракциите кај втората група испитаници, како целина на четири компоненти се разликува и покажа статистички значајна сигнификантност ( $Chi.Sqr = 3.29$  и  $p < 0.34$ ).

На табела 16. прикажана е анализата на разликите на средните вредности од дијастолниот крвен притисок при интервенциите кај првата и втората група испитаници. Средната вредност на дијастолниот притисок кај контролната група (10,59 кPa) во однос на средната вредност на дијастолниот крвен притисок пред интервенцијата (10,66 кPa), кај првата група испитаници со екстракции, не покажа статистички значајна разлика ( $t = 0,25$  и  $p > 0,05$ ).

Анализата на средните вредности на дијастолниот притисок пред интервенција (10,66 кPa) и по анестезија (11,26 кPa) кај првата група испитаници покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 2,76$  и  $p < 0,01$ ). Средните вредности на дијастолниот притисок по анестезијата (11,26 кPa) во однос на истиот во текот на интервенцијата (11,37 кPa), не покажаа сигнификантна разлика ( $t = 0,40$  и  $p > 0,05$ ). Исто така, анализата на разликата помеѓу средните вредности на дијастолниот притисок во текот на интервенцијата (11,37 кPa) и по извршувањето на интервенцијата (10,85 кPa) не е сигнификантна ( $t = 1,9$  и  $p > 0,05$ ).

Анализата на разликата кај дијастолниот притисок на првата група испитаници и тоа пред интервенцијата, по анестезијата, за време на изведувањето и по интервенцијата како целина на четири компоненти се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 5.79$  и  $p < 0.12$ ).

Средната вредност на дијастолниот притисок кај контролната група (10,59 кPa) во однос на истиот пред интервенцијата (10,81 кPa) кај втората група испитаници не покажа статистичка значајност ( $t = 0,127$  и  $p > 0,05$ ). Анализата на средните вредности на дијастолниот притисок пред интервенција (10,81 кPa) и по анестезија (11,27 кPa) кај втората група испитаници покажаа статистички значајна разлика ( $t = 2,25$  и  $p < 0,05$ ).

**Табела 16.** Вредности на дијастолниот притисок пред и по интервенција, кај првата, втората и контролната група

Дијастолен притисок kPa	I група испитаници со екстракции n=40				II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
контролна група	10.59	0.82	0.25	p>0.05	10.59	0.76	0.127	p>0.05
пред интервенц.	10.66	1.44			10.81	1.16		
пред интервенц.	10.66	1.44	2.76	p<0.01**	10.81	1.46	2.25	p<0.05*
по анестезија	11.26	1.84			11.27	1.87		
по анестезија	11.26	1.84	0.40	p>0.05	11.27	1.87	0.85	p>0.05
во тек на интерв.	11.37	1.76			11.52	1.90		
во тек на интерв.	11.37	1.76	1.9	p>0.05	11.52	1.90	1.43	p>0.05
по интервенција	10.85	1.62			11.08	1.58		
разлики	Chi Sqr.=5.79		p<0.12*		Chi Sqr.=4.24		p<0.23*	

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Средните вредности на дијастолниот притисок по анестезијата (11,27 kPa) во однос на средните вредности на истиот за време на изведување на интервенцијата (11,52 kPa) кај втората група испитаници, не покажаа сигнификантна разлика ( $t = 0,85$  и  $p > 0.05$ ). Исто така, анализата на разликата помеѓу средните вредности на дијастолниот притисок во тек на интервенцијата (11,52 kPa) и по интервенцијата (11,08 kPa) не е сигнификантна ( $t = 1,43$  и  $p > 0.05$ ).

Анализата на разликата на средните вредности од дијастолниот притисок кај втората група испитаници со оперативни интервенции, и тоа пред, по анестезијата, во тек и по интервенцијата, како целина на четири компоненти се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 4.24$  и  $p < 0.23$ ).

### 6.6.3. Резултати од вредностите на пулсот

На табела 17. и графикон 15. прикажани се средните вредности на пулсот при реализирањето на интервенциите од првата и втората група испитаници.

Може да се забележи дека средната вредност на пулсот пред интервенцијата ( $83,8 \pm 9.95$  удари / мин.) е приближно иста со средната вредност по дадената анестезија ( $83.1 \pm 8.1$  удари / мин) кај првата група испитаници.

Средната вредност на пулсот кај првата група испитаници во текот на интервенцијата ( $98.6 \pm 11.5$  удари / мин.) има највисоки вредности. По извршената интервенција ( $81.77 \pm 9.34$  удари / мин.) се забележува намалување на вредностите на пулсот.

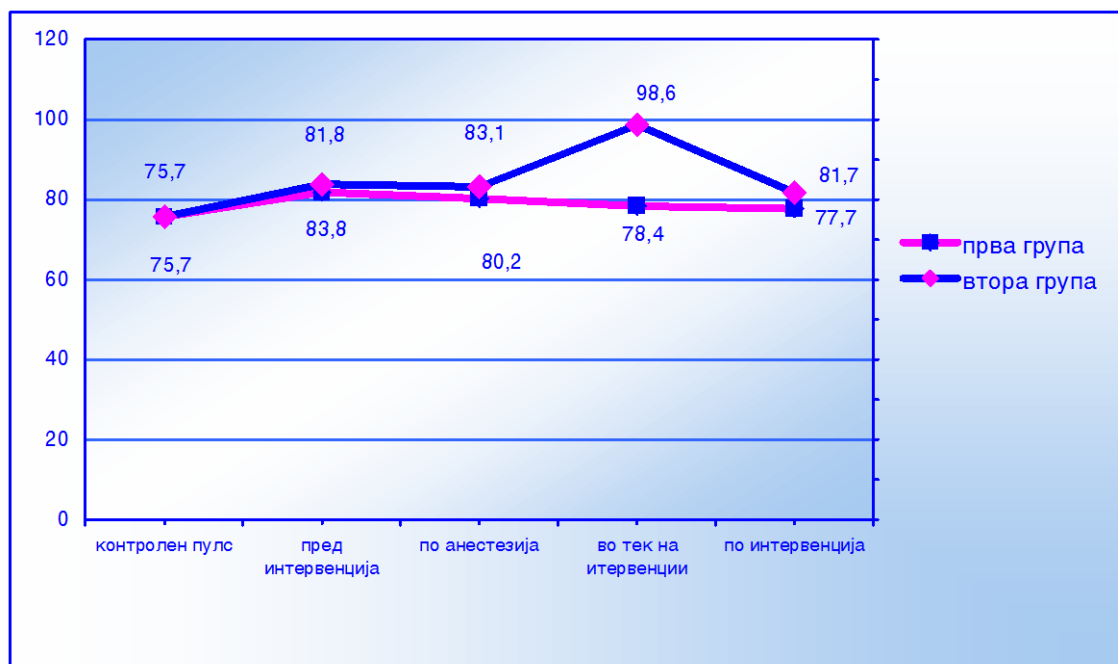
Кај втората група испитаници може да се забележи дека највисоки средни вредности се регистрирани пред интервенција ( $81.8 \pm 10.39$  удари / мин) кои се намалуваат по анестезија ( $80.2$  удари / мин.) во тек ( $78.45$  удари / мин.) и по оперативната интервенција ( $77.7$  удари / мин.).

Регистрираниот пулс кај контролната група изнесува  $75.75 \pm 4.26$  удари / мин.

**Табела 17.** Вредности на пулсот во текот на интервенциите кај првата и втората група испитаници

Пулс удари/min	I група n=40	II група n=40
	$\bar{X} \pm \sigma$	$\bar{X} \pm \sigma$
пред интервенц.	$83.8 \pm 9.95$	$81.8 \pm 10.39$
по анестезија	$83.1 \pm 8.1$	$80.2 \pm 8.3$
во тек на интерв.	$98.6 \pm 11.5$	$78.45 \pm 9.11$
по интервенција	$81.77 \pm 9.34$	$77.7 \pm 10.3$
контролен пулс	$75.75 \pm 4.26$	$75.75 \pm 4.26$

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност     $\sigma = SD$  - стандардна девијација



**Графикон 15.** Вредности на пулсот во текот на интервенциите кај првата и втората група испитаници

#### 6.6.4. Анализа на разликите на вредностите на пулсот

Пулсот пред интервенција ( $83,8 \pm 9.95$  удари / мин.) кај пациентите од првата група, покажа значајна статистичка сигнификантност ( $t = 3.39$  и  $p < 0.01$ ) и се разликува во однос на вредностите кај контролната група ( $75.75 \pm 4.26$  удари / мин) прикажани на табела 18. Споредбата на релациите пред интервенција ( $83,8 \pm 9.95$  удари / мин.) / по анестезија ( $83.1 \pm 8.1$  удари / мин); по анестезија ( $83.1 \pm 8.1$  удари / мин) / во тек на интервенција ( $98.6 \pm 11.5$  удари / мин); и во тек на интервенција ( $98.6 \pm 11.5$  удари / мин) / по интервенција ( $81.77 \pm 9.34$  удари / мин) не покажа статистички значајна разлика ( $p > 0.05$ ).

Анализата на разликата кај пулсот пред интервенција, по анестезија, во текот и после интервенција кај првата група испитаници, како целина на четири компоненти се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 7.63$  и  $p < 0.054$ ).

**Табела 18.** Вредности на пулсот пред и по интервенција кај контролната, првата и втората група испитаници

Пулс удари/мин	I група испитаници со екстракции n=40				II група испитаници со оперативни интервенции n=40			
	$\bar{X}$	SD	t	p	$\bar{X}$	SD	t	p
контролна група	75.7	4.26	4.33	p<0.01**	75.7	4.26	3.39	p<0.01**
пред интервенц.	83.8	9.95			81.8	10.39		
пред интервенц.	83.8	9.95	0.33	p>0.05	81.8	10.39	1.22	p>0.05
по анестезија	83.1	8.1			80.2	8.3		
по анестезија	83.1	8.1	0.87	p>0.05	80.2	8.3	1.53	p>0.05
во тек на интерв.	98.62	11.5			78.45	9.11		
во тек на интерв.	98.62	11.5	0.95	p>0.05	78.45	9.11	0.54	p>0.05
по интервенција	81.7	9.3			77.7	10.3		
разлики	Chi Sqr.=7.63		p<0.054*		Chi Sqr.=13.9		p<0.01**	

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Пулсот пред интервенцијата ( $81.8 \pm 10.39$  удари / мин) кај пациентите од втората група покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 3.39$  и  $p < 0.01$ ) и се разликува во однос на вредностите кај контролната група ( $75.75 \pm 4.26$  удари / мин) прикажани на табела 18. Во релациите пред интервенцијата ( $81.8 \pm 10.39$  удари / мин) / по анестезија ( $80.2 \pm 8.3$  удари / мин); по анестезија ( $80.2 \pm 8.3$  удари / мин) / во тек на интервенција ( $78.45 \pm 9.11$  удари / мин); и во тек на интервенција ( $78.45 \pm 9.11$  удари / мин) / по интервенција

( $77.7 \pm 10.3$  удари / мин) не се покажа статистички значајна разлика.

Анализата на разликата кај пулсот пред интервенцијата, по анестезијата, во текот и после интервенцијата како целина на четири компоненти се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 7.63$  и  $p < 0.054$ ).

#### 6.6.5 Резултати за присуство на страв и болка пред и во тек на интервенциите

##### 6.6.5.1. Резултати од податоците за присуство на страв пред и во тек на интервенциите

Резултатите во однос на податоците за отсуство и присуство на стравот, пред и во текот на интервенцијата кај првата и втората група испитаници, прикажани се на табела 19. и графикон 16.

**Табела 19.** Појава на страв пред и во тек на интервенциите кај првата и втората група испитаници

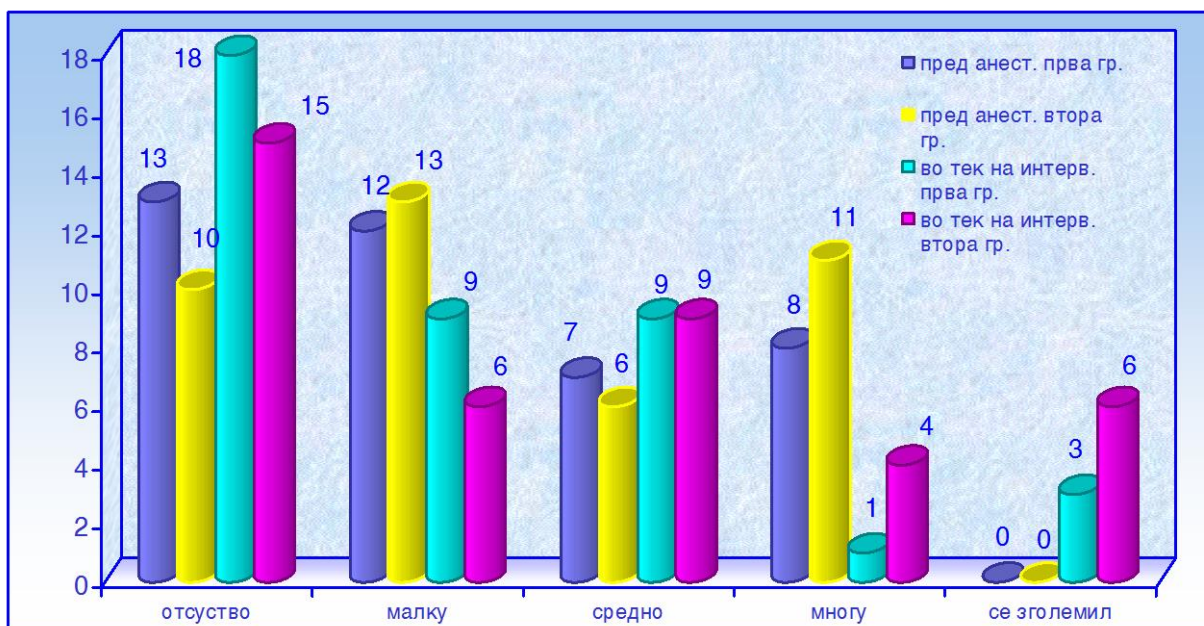
страв	I група n=40				II група n=40			
	пред инт.	%	во тек	%	пред инт.	%	во тек	%
отсуство	13	32.5	18	45	10	25	15	37.5
(присуство)								
малку	12	30	9	22.5	13	32.5	6	15
средно	7	17.5	9	22.5	6	15	9	22.5
многу	8	20	1	2.5	11	27	4	10
се зголемува	0	0	3	7.5	0	0	6	15
разлики	Chi Sqr.=1.74			p>5	Chi Sqr.=0.00			p=1

Пред екстракциите, кај првата група испитаници, малку страв е регистрирано кај 12 (30%) испитаници, средно кај 7 (17,5%), многу кај 8 (20%), додека кај 13 (32,5%) испитаници страв не е регистриран.

Во текот на екстракциите зголемен е бројот на испитаници кои немаат страв 18 (45%), меѓутоа, кај 3 (7,5%) испитаници стравот се зголемил.

Пред оперативните интервенци кај втората група испитаници малку страв е регистрирано кај 13 (32.5%) испитаници, средно кај 6 (15%), многу кај 11 (27%), додека кај 10 (25%) испитаници страв не е регистриран.

Во текот на оперативната интервенција се зголемува бројот на испитаници кои немаат страв 15 (37.5%), а само кај 6 (15%) испитаници стравот се зголемил.



**Графикон 16.** Појава на страв пред и во тек на интервенциите кај првата и втората група испитаници

#### 6.6.5.2. Анализа на разликите за присуството на страв пред и во тек на интервенциите

Резултатите од анализата на податоците за отсуство и присуство на страв кај испитаниците од првата и втората група е прикажана на табела 19.

Анализата на податоците за отсуство и присуство на страв кај испитаници со екстракции од првата група ги покажа следниве коефициенти на корелација за  $Chi\ Sqr. = 1.74$ , односно  $z = 1.74$  и  $p > 5$ . Ова укажува дека не постои значајна разлика за присуството на страв пред и во тек на екстракцијата.

Анализата на податоците за отсуство и присуство на страв кај испитаници со оперативни интервенции од втората група ги покажа следниве коефициенти на корелација за  $Chi\ Sqr. = 0,00$ , односно  $z = 0,00$  и  $p=1$ . Тоа значи дека не постои разлика пред и во тек на оперативните интервенции.

#### 6.6.5.3. Резултати од податоците за присуство на болката пред и во тек на интервенциите

Податоците за отсуство, односно присуство на болка пред интервенција, по анестезија и во тек на орално-хируршките интервенции кај првата и втората група испитаници, прикажана е на табела 20. и графикон 17.

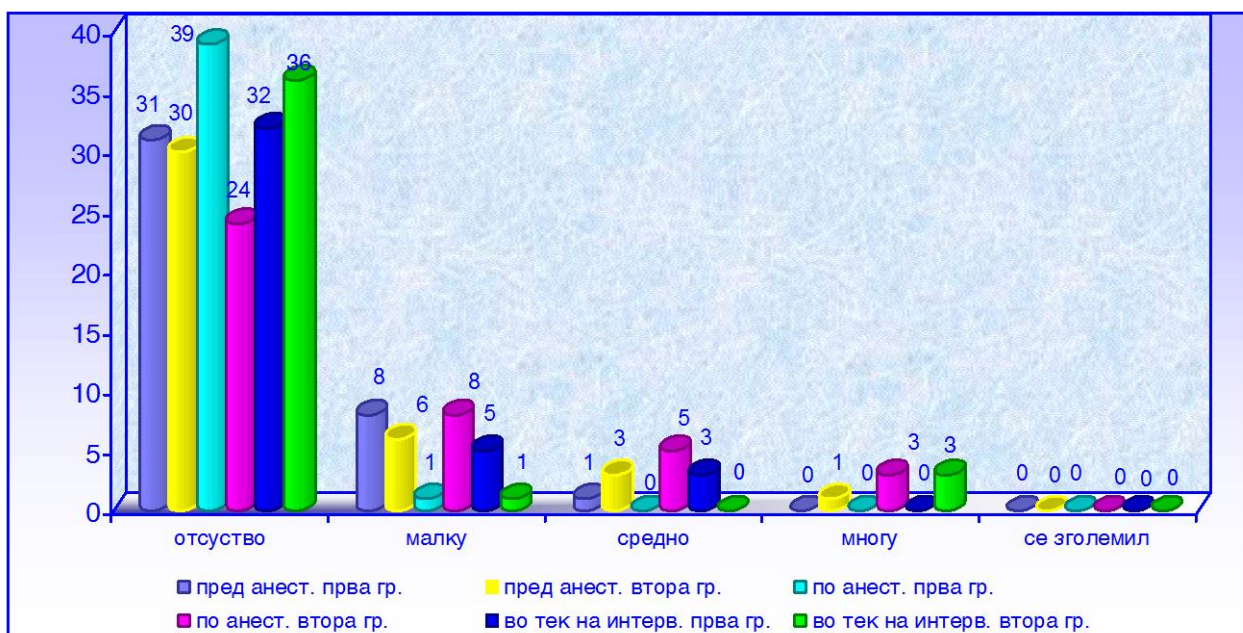
Во првата група испитаници пред интервенција 31 (77,5%) испитаник немале болка, 8 (20%) имале малку болка, средна болка регистрирана е кај 1 (2,5%)



испитаник. По анестезијата 39 (97,5%) испитаници немале болка, а 1 (2,5%) имал малку болка. Во тек на интервенцијата кај 32 (80%) испитаници не е регистрирано болка, 5 (12.5%) имале малку болка, а кај 3 (7.5%) испитаници регистрирано е средна болка.

**Табела 20.** Појава на болка пред и во тек на интервенциите кај првата и втората група испитаници

болка	I група n= 40						II група n= 40					
	пред инт.	%	по анес	%	во тек	%	пред инт.	%	по анес	%	во тек	%
отсуство	31	77.5	39	97.5	32	80	30	75	24	60	36	90
<i>(присуство)</i>												
малку	8	20	1	2.5	5	12.5	6	15	8	20	1	2.5
средно	1	2.5	0	0	3	7.5	3	7.5	5	12.5	0	0
многу	0	0	0	0	0	0	1	2.5	3	7.5	3	7.5
се зголемува	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



**Графикон 17.** Појава на болка пред и во тек на интервенциите кај првата и втората група испитаници

Наодите за отсуство, односно, присуство на болка кај втората група испитаници пред интервенцијата, по анестезијата и во текот на оперативната интервенција, прикажана е исто така, на табела 20. и графикон 17.

Пред интервенција 30 (75%) испитаници немале болка, 6 (15%) испитаници имале малку болка, средна болка регистрирана е кај 3 (7,5%) испитаници, а



многу болка имал само 1 (2.5%) испитаник.

По анестезија 24 (60%) испитаници немале болка, 8 (20%) имале малку болка, 5 (12.5%) средно, а 3 (7.5%) испитаници имале многу болка.

Во текот на интервенцијата кај 36 (90%) испитаници не е регистрирано присуство на болка, 1 (2.5%) испитаник имал малку болка, а кај 3 (7.5%) испитаници регистрирано е многу болка.

#### 6.6.5.4 Анализа на разликите на податоците за присуство на болка пред и во тек на интервенциите

На табела 21. прикажана е анализата на разликите од податоците за присуството на болка пред интервенцијата, по анестезијата и во текот на интервенцијата кај првата и втората испитувана група.

**Табела 21.** Разлики на податоците на присуство на болка во тек на интервенцијата кај првата и втората група испитаници

Болка	I група n= 40		II група n= 40	
	z-вредност	p	z-вредност	p
пред / по анест	0.0	p>0.05	2.12	p<0.05*
по анест / во тек	2.0	p<0.05*	3.3	p<0.01**
пред / во тек. инт.	2.5	p<0.05*	0.66	p>0.05
<b>разлика</b>				
Пред/ по анес/ инт	Chi Sqr.=7.6	p<0.05*	Chi Sqr.=13.9	p<0.01**

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\*- висока статистичка сигнификантност

Анализата на податоците за присуство на болка кај првата група испитаници во прикажаната дистрибуција и тоа во релација пред интервенција / по анестезија покажа дека не постои статистички значајна разлика ( $z = 0.0$  и  $p > 0.05$ ).

Болката во текот на интервенција статистички значајно е намалена во однос на присуството на болката по анестезијата, што е потврдено со извршената анализа ( $z=2.0$  и  $p<0.05$ ).

Присуството на болка во релацијата пред интервенција / во тек на интервенција статистички значајно се разликува ( $p < 0.05$ ).

Анализата на релацијата: пред интервенцијата / по анестезијата / во текот на екстракцијата, како целина од три компоненти, укажува дека присуството на болка кај првата група испитаници, статистички значајно се разликува

( $Chi.Sqr = 7.6$  и  $p < 0.05$ ).

Кај испитаниците од втората група, анализата на податоци за присуство на болка во прикажаната дистрибуција и тоа во релација пред интервенција / по анестезија на оперативните орално-хируршки интервенции укажува дека постои статистичка значајна разлика ( $z = 2.12$  и  $p < 0.05$ ). Болката во тек на интервенција статистички значајно е намалена во однос на појавата на болка по анестезија, што е потврдено со резултатите од извршената анализа ( $z = 3.3$  и  $p < 0.01$ ). Присуството на болка во релацијата пред интервенција / во тек на оперативната интервенција, статистички значајно не се разликува ( $p > 0.05$ ).

Анализата на релацијата: пред / во тек / по операција, како целина од три компоненти, покажува дека присуството на болка кај втората група испитаници статистички значајно се разликува ( $Chi.Sqr = 13.9$  и  $p < 0.05$ ).

## 6.7. Резултати од контролните прегледи

### 6.7.1. Резултати за присуство на едем и хематом на контролните прегледи

Податоците за наод на едем и хематом кај испитаниците од првата група со екстракција, по извршените контролни прегледи по 24, 48 часа и седум дена прикажани се на табела 22. и графикон 18.

При контролните прегледи направени по 24 часа од извршената екстракција кај 19 (47.55%) испитаници не е забележан едем, незначителен е регистриран кај 11 (27.5%) испитаници, додека изразен едем виден е кај 10 (25%) испитаници.

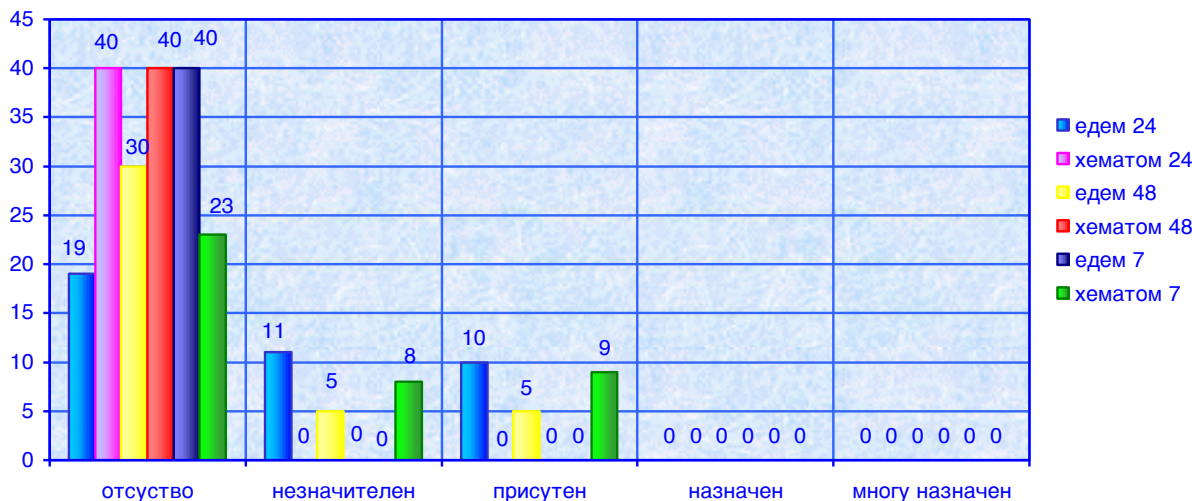
**Табела 22.** Наод на едем и хематом во тек на контролните прегледи кај првата група испитаници

наод (n=40)	24 часа				48 часа				7 дена			
	едем		хематом		едем		хематом		едем		хематом	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%
отсуство (присуство)	19	47.5	40	100	30	75	40	100	40	100	40	100
незначителен	11	27.5	-	-	5	12.5	-	-	-	-	-	-
присутен	10	25	-	-	5	12.5	-	-	-	-	-	-
назначен	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
мн. назнач.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

При извршените контролни прегледи по 24 часа од извршената екстракција, не се забележани знаци за хематом кај сите 40 (100%) испитаници од првата група. По 48 часа од извршената екстракција кај 30 (75%) испитаници не е забележан едем, незначителен е забележано кај 5 (12.5%), видлив едем е регистриран, исто така, кај 5 (12.5%) испитаници.

При контролниот преглед по 48 часа од извршената екстракција не се

забележани знаци за хематом кај сите 40 (100%) испитаници од првата група. При контролните прегледи по 7 дена од екстракцијата, кај истата група, кај сите 40 (100%) испитаници не е забележан едем или хематом.



**Графикон 18.** Наод на едем и хематом во тек на контролните прегледи кај првата група испитаници

Истите податоците за наодот на едем и хематом кај втората група испитаници со оперативни интервенции за контролни прегледи по 24, 48 часа и седум дена прикажани се на табела 23. и графикон 19.

По 24 часа од извршената оперативна интервенција кај 21 (52.5%) испитаник не е забележан едем, незначителен е регистриран кај 13 (32.5%) испитаници, додека видлив едем е забележан кај 6 (15%) испитаници. При контролните прегледи по 24 часа од извршената интервенција појава на хематом не се забележани кај 22 (55%) испитаници, кај 8 (20%) забележан е незначителен, додека пак видлив хематом е забележан кај 8 (20%) испитаници. Назначен хематом регистриран е само кај 2 (5%) испитаници од втората група.

При контролните прегледи по 48 часа од извршената оперативна интервенција 21 (52.5%) испитаник од втората група немаат развиено едем, незначителен имаат 3 (7.5%), додека 16 (60%) испитаници имаат видлив едем.

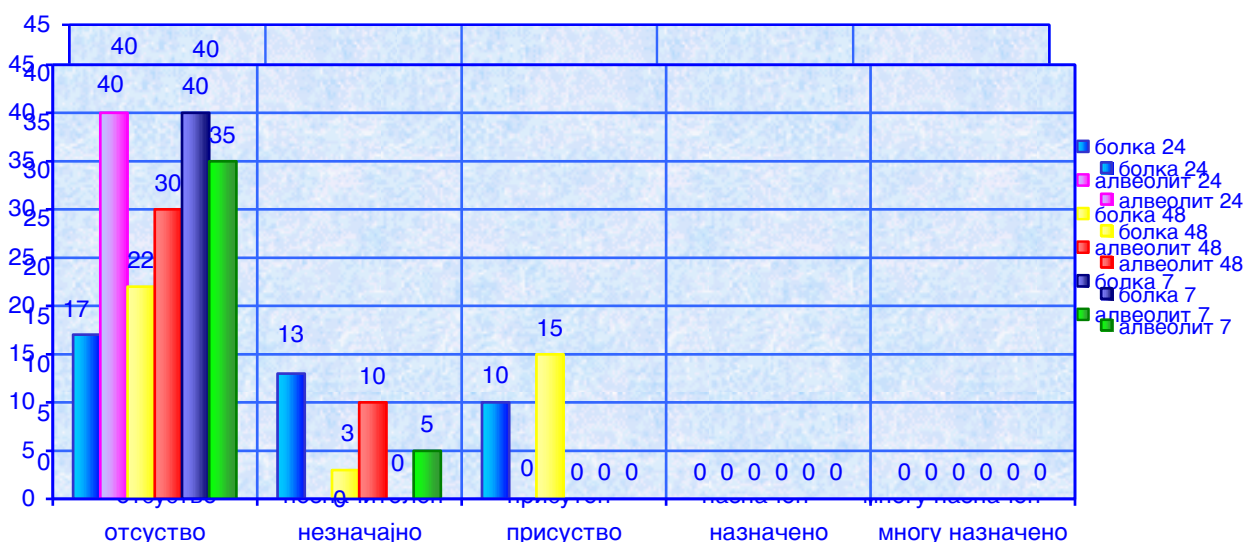
По 48 часа од извршената интервенција не се забележани знаци за хематом кај 19 (47.5%) испитаници, кај 1 (2.5%) регистриран е незначителен, 10 (25%) имаат изразен хематом, а назначен хематом е регистриран кај 9 (22.5%) испитаници. Многу голем хематом забележан е само кај 1 (2.5%) испитаник.

На контролните прегледи по 7 дена од интервенцијата 38 (95%) испитаници од втората група немаат знаци за присутен едем, а незначителен е забележан кај 2 (5%) испитаници со оперативна орално-хируршка интервенција. По 7 дена од

интервенцијата кај 39 (97.5%) испитаници од втората група не е забележана појава на хематом, додека, знаци за хематом во повлекување е забележан само кај 1 (2.5%) испитаник од втората група.

**Табела 23.** Наод на едем и хематом во тек на контролните прегледи кај втората група испитаници

наод (n= 40)	24 часа				48 часа				7 дена			
	едем		хематом		едем		хематом		едем		хематом	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%
отсуство (присуство)	21	52.5	22	55	21	52.5	19	47.5	38	95	39	97.5
незначителен	13	32.5	8	20	3	7.5	1	2.5	2	5	-	-
присутен	6	15	8	20	16	40	10	25	-	-	1	2.5
назначен	-	-	2	5	-	-	9	22.5	-	-	-	-
мн. назнач.	-	-	-	-	-	-	1	2.5	-	-	-	-



**Графикон 19.** Наод на едем и хематом во тек на контролните прегледи кај втората група испитаници

**6.7.2. Анализа на разликите на податоците за присуство на едем и хематом во тек на контролните прегледи**

Анализата на податоците за појавата на едемот кај првата група испитаници со екстракции во прикажаната дистрибуција (табела 24.), и тоа во релацијата 24 часа / 48 часа покажа разлика со статистички сигнификантна значајност ( $z = 3.7$  и  $p < 0.01$ ).

По 7 дена не е регистриран едем во првата група испитаници, а, присуството на

едем во релацијата 48 часа / 7 дена, покажа резултат со статистички сигнификантна разлика, со коефициент на корелација  $z = 2.8$  и  $p < 0.01$ .

Анализата на разликата во намалување на едемот, како целина од три компоненти, испитувано во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена од екстракцијата, покажа статистички значајна разлика ( $Chi.Sqr = 34.7$  и  $p < 0.01$ ).

Истите податоците кај втората група испитаници со оперативни интервенции, прикажана на табела 24., укажува дека разликата во релацијата 24 часа / 48 часа е статистички сигнификантна ( $z = 2.5$  и  $p < 0.01$ ).

Бидејќи по 7 дена појавата на едемот е регистриран кај два испитаника, анализата на разликите за присуството на едемот во релацијата 48 часа / 7 дена, покажа резултат со статистички сигнификантна разлика, и коефициент на корелација  $z = 3.8$  и  $p < 0.01$ .

**Табела 24.** Разлики за наодот на едем во тек на контролните прегледи кај првата и втората група испитаници

Едем	I група n=40		II група n=40	
	z-вредност	p	z-вредност	p
24 часа/48 часа	3.7	$p < 0.01^{**}$	2.5	$p < 0.01^{**}$
48 часа/7 дена	2.8	$p < 0.01^{**}$	3.8	$p < 0.01^{**}$
<i>разлика</i>				
24 ч./48 ч./7 дена	Chi Sqr.=34.7	$p < 0.01^{**}$	Chi Sqr.=27.6	$p < 0.01^{**}$

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

$p < 0.05^*$  - ниска статистичка сигнификантност  
 $p < 0.01^{**}$  - висока статистичка сигнификантност

Анализата на разликата во намалувањето на присуството на едем, како целина од три компоненти, испитувано во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена по оперативните орално-хируршки интервенции, покажа висока статистичка сигнификантна разлика ( $Chi.Sqr = 34.7$  и  $p < 0.01$ ).

Анализата на податоците за присуство на хематом кај првата група испитаници со екстракции во сите релации не покажа значајна разлика.

На табела 25. прикажана е анализата на податоците за присуство на хематом кај втората група испитаници со оперативни интервенции.

Од прикажаната дистрибуција се забележува дека разликата во релацијата 24 часа / 48 часа е високо статистички сигнификантна ( $z = 3.8$  и  $p < 0.01$ ).

Анализата на разликата во намалувањето на хематом, како целина од три компоненти, испитувано во прикажаната дистрибуцијата 24 часа / 48 часа / 7 дена после оперативните орално хируршки интервенции, покажа висока статистичка сигнификантна разлика ( $Chi.Sqr = 38.5$  и  $p < 0.01$ ).

**Табела 25.** Разлики за наод на хематом во тек на контролни прегледи

## кај втората група испитаници

Хематом	II група n= 40	
	z-вредност	p
24 часа / 48 часа	3.8	p<0.01**
48 часа / 7 дена	4.4	p<0.01**
<i>разлика</i>		
24 ч./48 ч./7 дена	Chi Sqr.=38.5	p<0.01**

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност

SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност

p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

## 6.7.3. Резултати за присуство на болка и алвеолитис при контролните прегледи

Податоците за присуство на болка и алвеолитис кај испитаниците од првата група со екстракција по спроведените контролни прегледи по 24, 48 часа и седум дена прикажани се на табела 26. и графикон 20.

По 24 часа од извршената екстракција кај 17 (42.5%) испитаници не е забележано присуство на болка, кај 13 (32.5%) регистрирана е незначителна болка, а 10 (25%) испитаници имаат издржлива болка. Кај сите 40 (100%) испитаници по 24 часа од екстракцијата не е регистрирано присуството на алвеолитис.

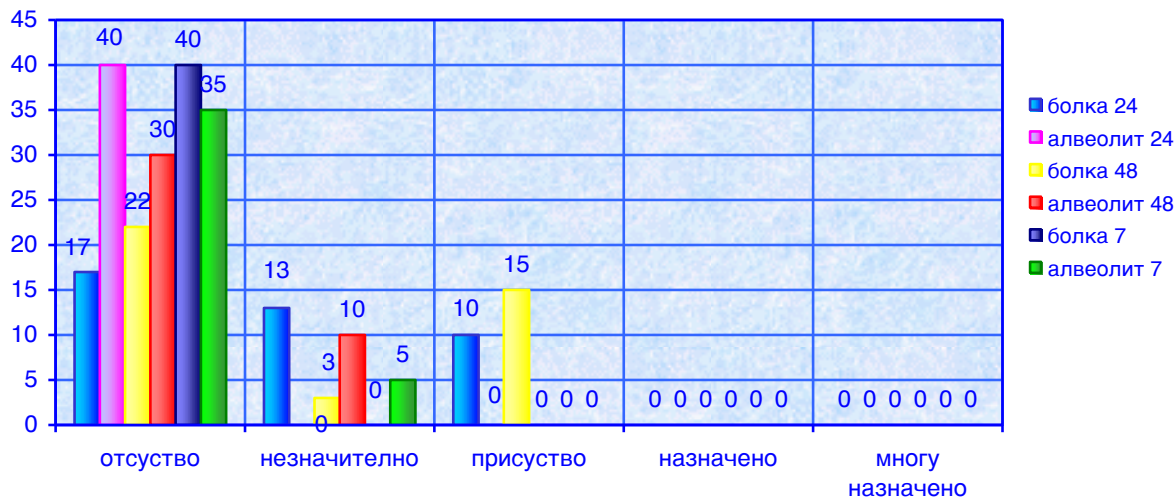
**Табела 26.** Појава на болка и алвеолит при контролните прегледи кај првата група испитаници

наод (n=40)	24 часа				48 часа				7 дена			
	болка		алвеолит		болка		алвеолит		болка		алвеолит	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%
отсуство	17	42.5	40	100	22	55	30	75	40	100	35	87.5
( присуство)												
незначително	13	32.5	-	-	3	7.5	10	25	-	-	5	12.5
присуство	10	25	-	-	15	37.5	-	-	-	-	-	-
назначено	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
мн. назнач	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

На контролните прегледи, спроведени по 48 часа од извршената екстракција кај 22 (55%) испитаници не е забележано присуство на болка, додека кај 3 (7.5%) е регистрирана незначителна болка, а 15 (37.5%) испитаници имаат издржлива болка. По 48 часа од извршената екстракција кај 30 (75%) испитаници не е забележано присуство на алвеолитис, а кај 10 (25%) испитаници забележана е незначителна клиничка слика на алвеолитот



Кај сите 40 (100%) испитаници на контролниот преглед по 7 дена од извршената екстракција, болката не е регистрирана. По 7 дена од извршената екстракција кај 35 (87.5%) испитаници не е забележан алвеолитис, а незначително изразена клиничка слика на алвеолитис е регистрирана кај 5 (12.5%) испитаници.



**Графикон 20.** Појава на болка и алвеолит при контролните прегледи кај првата група испитаници

Дистрибуцијата на податоците за присуство на болка и алвеолитис кај испитаниците од втората група со оперативни интервенции при контролните прегледи по 24, 48 часа и седум дена прикажана е на табела 27. и графикон 21.

По 24 часа од извршената оперативна интервенција кај 38 (95%) испитаници не е забележано присуство на болка, а само кај 2 (5%) регистрирана е незначителна болка.

Кај сите 40 (100%) испитаници по 24 часа од интервенцијата не е регистрирана клиничка состојба на алвеолитис.

При контролните прегледи направени по 48 часа од извршената операција кај 1 (2.5%) испитаник е забележано присуство на болка.

Не е забележано појава на алвеолитис по 48 часа од извршената оперативна орално-хируршка интервенција кај сите 40 (100%) испитаници.

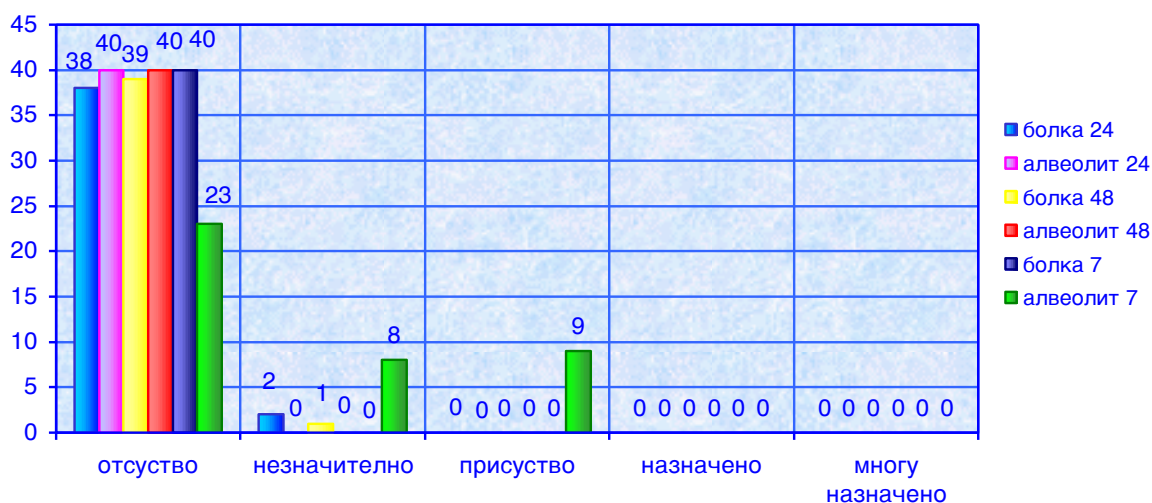
Исто така, кај сите 40 (100%) испитаници при контролниот преглед спроведен по 7 дена од извршената интервенција не е регистрирано присуство на болка.

При контролните прегледи по 7 дена од извршената интервенција кај 23 (57.5%) испитаници не е забележан наод на алвеолитис, незначајно изразена клиничка слика на алвеолит е регистрирана кај 8 (20%) испитаници, додека кај 9 (22.5%) испитаници постоеше типична клиничка слика на алвеолитис.

**Табела 27.** Појава на болка и алвеолит при контролните прегледи кај втората група испитаници



наод (n=40)	24 часа				48 часа				7 дена			
	болка		алвеолит		болка		алвеолит		болка		алвеолит	
	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%
отсуство	38	95	40	100	39	97.5	40	100	40	100	23	57.5
(присуство)												
незначително	2	5	-	-	1	2.5	-	-	-	-	8	20
присуство	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9	22.5
назначено	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
мн.назнач.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Графикон 21. Појава на болка и алвеолит при контролните прегледи кај втората група испитаници

#### 6.7.4. Анализа на разликите на податоците за присуство на болка и алвеолитис во тек на контролните прегледи

Анализата на податоци за присуство на болка (табела 28.) кај првата група испитаници со екстракции, покажува дека разликата во болката кај првата група испитаници во релација 24 часа / 48 часа по екстракцијата, не е статистички значајна ( $z = 0.3$  и  $p > 0.05$ ).

Во првата група испитаници, присуството на едемот во релацијата 48 часа / 7 дена, покажа резултат кој укажува на статистички сигнификантна разлика. Тоа го потврдуваат и коефициентите на корелација за  $z = 4.0$  и  $p < 0.01$ .

Компарацијата на наодот за болка испитуван во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена по екстракција како целина на три компоненти покажа високо статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 34.2$  и  $p < 0.01$ ).

Анализата на податоците за присуството на болката (табела 28.) кај втората група испитаници, покажува дека наодот на болка во релација 24 часа / 48 часа по интервенцијата, не е статистички значајна ( $z = 0.0$  и  $p > 0.05$ ). Присуството на болка во релацијата 48 часа / 7 дена, исто така, не покажа статистички сигнификантна разлика.

Анализата на разликата кај болката испитувано како целина на три компоненти во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена по оперативните интервенции, не се разликува значајно ( $Chi.Sqr = 2.0$  и  $p > 0.05$ ).

**Табела 28.** Разлики во појавата на болка при контролните прегледи кај првата и втората група испитаници

Болка контролен преглед	I група со екстракции n= 40		II група со оперативни интервенции n= 40	
	z - вредност	p	z - вредност	p
24 часа / 48 часа	0.3	$p > 0.05$	0.0	$p > 0.05$
48 часа / 7 дена	4.0	$p < 0.01^{**}$	-	-
<i>разлика</i>				
24 ч./48 ч./ 7 дена	Chi Sqr.=34.2	$p < 0.01^{**}$	Chi Sqr.=2.0	$p > 0.05$

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

$p < 0.05^*$  - ниска статистичка сигнификантност  
 $p < 0.01^{**}$  - висока статистичка сигнификантност

Анализата на податоците за присуството на клиничка слика на алвеолитис (табела 29.) кај првата група испитаници, покажува дека разликата во наодот на "сувата алвеола" во релација 24 часа / 48 часа по екстракцијата, покажува статистички значајна разлика ( $z = 2.8$  и  $p < 0.01$ ).

Во првата група испитаници, присуството на "сувата алвеола" во релацијата 48 часа / 7 дена, покажа резултат кој не покажува статистички сигнификантна разлика што е потврдено од коефициентите на корелација за  $z = 1.78$  и  $p > 0.05$ .

Анализата на разликата на податоците за присуството на клиничка слика на алвеолитис испитувано како целина од три компоненти, во релација 24 часа / 48 часа / 7 дена по екстракцијата, покажа висока статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 15.0$  и  $p < 0.01$ ).

Анализата на податоците за наодот на клиничката слика на алвеолитот кај втората група испитаници се прикажани на табела 29. Може да се забележи дека наодот на болка во релација 24 часа / 48 часа по интервенцијата, не е статистички значен.

Податоците за присуството на алвеолит во релација 48 часа / 7 дена, статистички значајно се разликуваат и анализата покажа резултат со високо

статистички сигнификантна разлика ( $z = 3.8$  и  $p < 0.01$ ).

**Табела 29.** Појава на алвеолитис при контролните прегледи кај првата и втората група испитаници

Алвеолит	I група со екстракции n= 40		II група со оперативни интервенции n= 40	
	z - вредност	p	z - вредност	p
24 часа / 48 часа	2.8	$p < 0.01^{**}$	-	-
48 часа / 7 дена	1.78	$p > 0.05$	3.8	$p < 0.01^{**}$
<i>разлика</i>				
24 ч./48 ч./ 7 дена	Chi Sqr.= 15.0	$p < 0.01^{**}$	Chi Sqr.= 34.0	$p < 0.01^{**}$

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

$p < 0.05^*$  - ниска статистичка сигнификантност  
 $p < 0.01^{**}$  - висока статистичка сигнификантност

Анализата на разликите за присуство на алвеолитот, како целина од три компоненти, испитувано во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена по оперативните орално-хируршки интервенции, исто така, покажа висока статистичка сигнификантна разлика ( $Chi.Sqr = 34.0$  и  $p < 0.01$ ).

#### 6.7.5. Резултати за наодот на продолжено крвање во тек на контролните прегледи и нивна анализа

Со контролните прегледи после 24, 48 часа и по 7 дена од екстракцијата не е регистрирано појава на продолжено крвање кај ниту еден испитаник од првата и втората испитувана група.

Затоа, анализата за непостоење на разлика по однос на појавата на продолжено крвање кај првата и втората група испитаници покажаа резултати кои не се сигнофикантни за двете групи.

#### 6.7.6. Резултати за состојбата на тризмус во тек на контролните прегледи

Дистрибуцијата на податоците за присуството на тризмус-состојба кај испитаниците од првата и втората група по спроведените контролни прегледи по 24, 48 часа и седум дена прикажана е на табела 30.

Во тек на контролните прегледи кај првата група со екстракции не е регистриран наод на тризмус кај ниту еден од испитаниците.

Кај втората група испитаници по 24 часа од извршените оперативни интервенции кај 37 (92.5%) не е забележан тризмус, додека отежнато отворање на устата регистрирано е кај 3 (7.5%) испитаници, односно прв степен на

тризмус.

**Табела 30.** Наод на состојба на тризмус при контролните прегледи кај втората група испитаници

тризмус	I група (n = 40)						II група (n = 40)					
	24 часа		48 часа		7 дена		24 часа		48 часа		7 дена	
	бр.	%.	бр.	%.	бр.	%	бр.	%	бр.	%	бр.	%
отсуство (присуство)	40	100	40	100	40	100	37	92.5	39	97.5	40	100
I степен	-	-	-	-	-	-	3	7.5	1	2.5	-	-
II степен	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III степен	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

По 48 часа од извршените оперативни интервенции кај 39 (97.5%) испитаници не е регистриран тризмус, а само кај 1 (2.5%) се забележаа дискретни знаци за отежнато отворање на устата.

По 7 дена не е регистриран тризмус кај сите испитаниците со оперативни интервенции.

**6.7.7. Анализа на наодот на состојба на тризмус во тек на контролните прегледи**

Анализата на резултатите за наодите на тризмусот кај првата група испитаници не покажа постоење на статистички значајна разлика.

**Табела 31.** Разлики за наодот на состојба на тризмус при контролните прегледи кај втората група испитаници

II група со операции n = 40	Тризмус	
	z-вредност	p
24 часа / 48 часа	0.5	p>0.05
48 часа / 7 дена	-	-
<b>разлика</b>		
24 ч. / 48 ч. / 7 дена	Chi Sqr.=3.5	p>0.05

$\bar{X}$  - средна аритметичка вредност  
SD - стандардна девијација

p<0.05\* - ниска статистичка сигнификантност  
p<0.01\*\* - висока статистичка сигнификантност

Разликите за регистрираниот тризмусот кај втората група испитаници прикажан е на табела 31. Во релација 24 часа / 48 часа разликата кај регистрираниот тризмусот не е статистички значајна (Chi Sqr = 3.5 и p > 0.05).

*6.8. Резултати од Пирсоновиот коефициент на корелација, кај два параметра со нумерички белези*

Покрај определувањето на средните аритметички вредности и анализите на резултатите од посочените варијабли, беше направено и определување на коефициенти на корелација, со цел, да се утврди линеарната поврзаност на добиените вредности и резултати.

Утврдувањето на линеарната поврзаност помеѓу вредноста на *t-PA* и вредноста на *PAI-1* пред и по интервенциите, како серии со нумерички белези кај првата и втората група испитаници, го направивме со примената на *Пирсоновиот коефициент на корелација*.

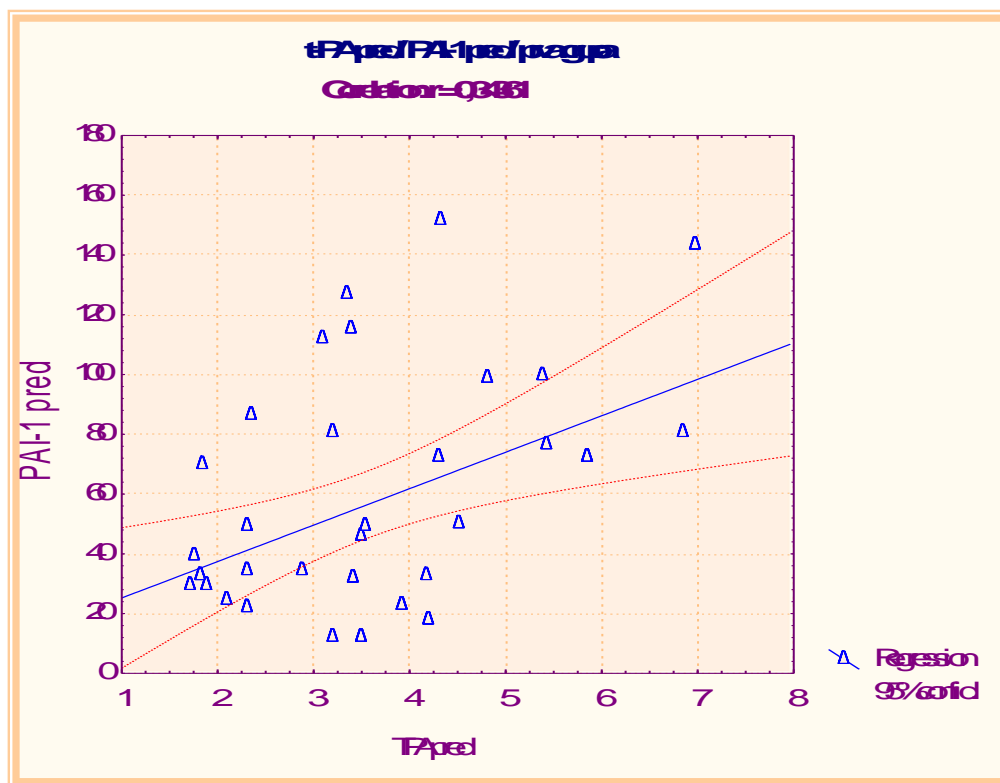
Добиените резултати за линеарната поврзаност на средните вредности на *t-PA* и *PAI-1* пред и по интервенциите прикажани се на *графиконите* од број 22 до 25.

На *графикон 22*, прикажана е корелацијата меѓу средната вредност на *t-PA* и *PAI-1* пред интервенција кај првата група испитаници. Испитаниот однос помеѓу вредностите на *t-PA* пред / *PAI-1* пред, кај испитаниците со екстракции покажа умерен коефициент на корелација ( $r = 0.34361$ ).

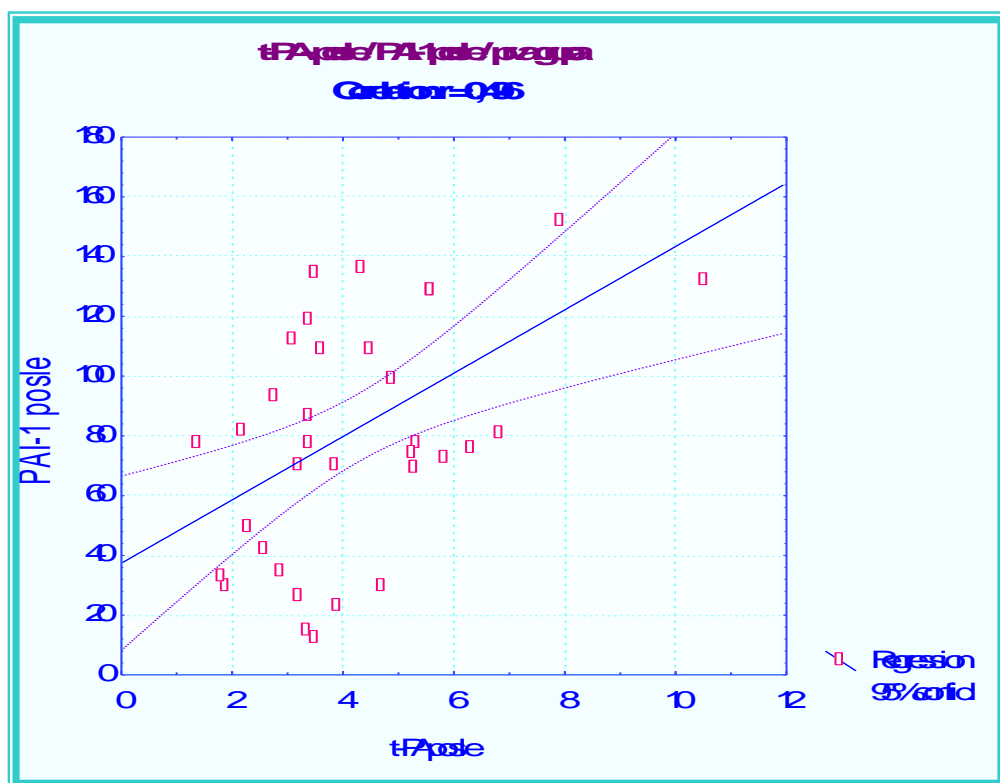
На *графикон 23*, прикажаната корелација меѓу средната вредност на *t-PA* по / *PAI-1* по интервенција кај првата група испитаници со екстракции покажува средно јака корелација ( $r = 0.496$ ). Оваа вредност на *Пирсоновиот коефициент на корелација* покажува дека постои *средно јака позитивна поврзаност* меѓу *t-PA* по и *PAI-1* по екстракции. Порастот на *t-PA* е следен со пораст на *PAI-1* кај првата група испитаници со екстракции.

На *графикон 24*, прикажана е корелацијата меѓу средната вредност на *t-PA* и *PAI-1* пред интервенција кај втората група испитаници. Испитаниот однос помеѓу вредностите *t-PA* пред / *PAI-1* пред интервенцијата, кај испитаниците со оперативни интервенции покажа *умерена позитивна поврзаност* ( $r = 0.3312$ ).

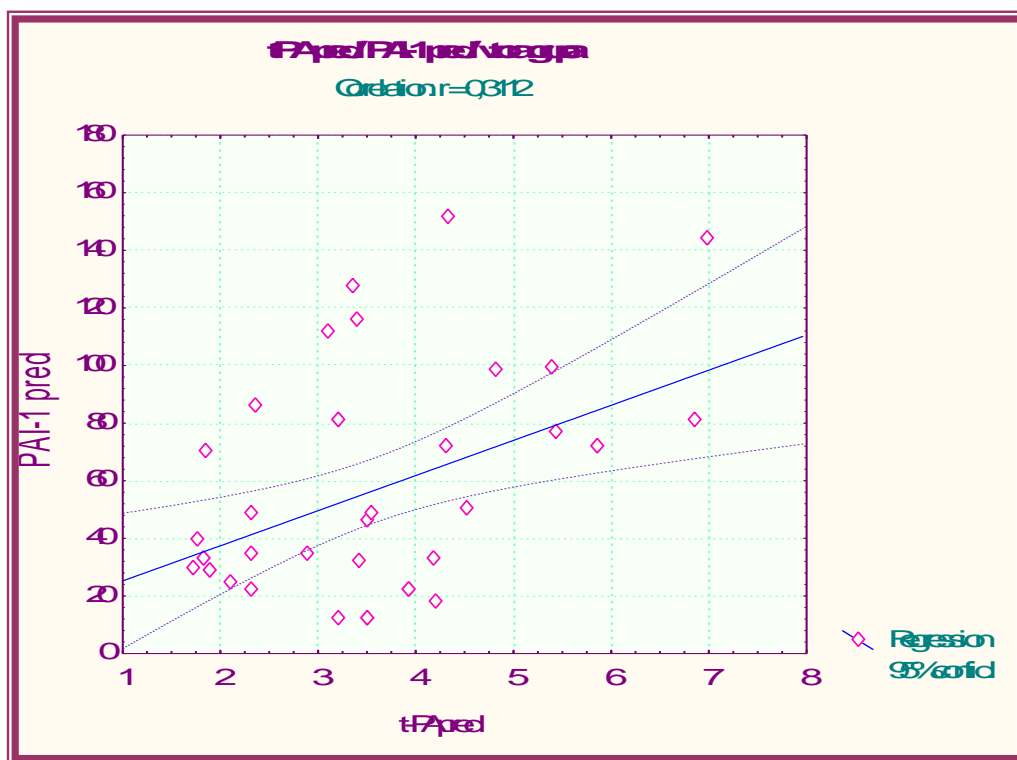
Коефициентот на корелација прикажана на *графикон 25*, меѓу средните вредности на *t-PA* по / *PAI-1* по интервенција кај втората група испитаници со операции покажа средно јака корелација ( $r = 0.483$ ). Оваа појава укажува на средно јака позитивна поврзаност меѓу *t-PA* и *PAI-1* по интервенцијата, односно, порастот на *t-PA* е следен со пораст на *PAI-1* кај втората група испитаници со оперативни интервенции.



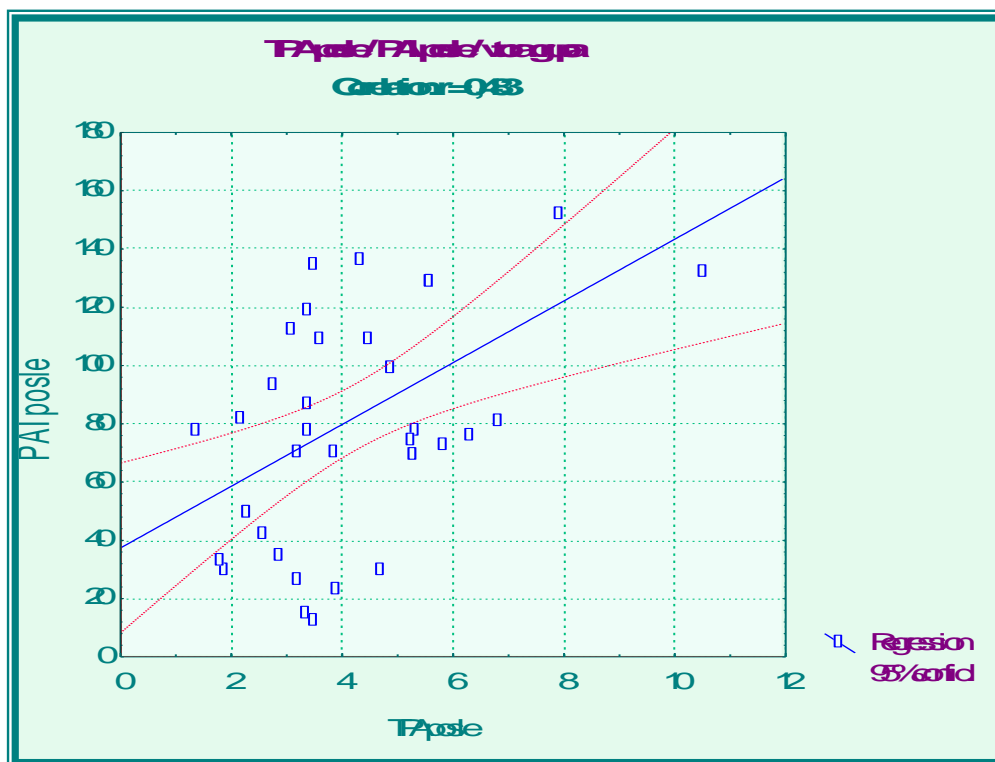
Графикон 22. Корелација меѓу t-PA и PAI-1 пред екстракција кај првата група испитаници



Графикон 23. Корелација меѓу t-PA и PAI-1 по екстракција кај првата група испитаници



Графикон 24. Корелација меѓу t-PA иPAI-1 пред оперативните интервенции кај втората група испитаници



Графикон 25. Корелација меѓу t-PA иPAI-1 по оперативни интервенции кај втората група испитаници



6.9. Резултати од Spearman-овиот коефициент на корелација кај серии со атрибутивни белези

Утврдувањето на линеарната поврзаност помеѓу вредноста на *t-PA* по интервенциите и вредноста на *PAI-1* по интервенциите, како серии со нумерички белези, и параметрите од контролните прегледи, како серии со атрибутивни белези, за прва и втора група испитаници, го извршивме со примена на Спирмановиот коефициент на корелација (*Spearman R. Correlatios*).

Добиените резултати за линеарната поврзаност на вредностите на *t-PA* и *PAI-1* по интервенциите, и појавата на едем, хематом и алвеолит, како серии со атрибутивни белези се прикажани на табела 37 и на графиконите од број 26 до 47.

**Табела 37.** Приказ на вредностите на коефициентите на корелација меѓу *t-PA* и *PAI-1* по интервенциите и параметрите од контролните прегледи кај првата и втората група испитаници

параметар	прва група		втора група	
	Spearman R.	p	Spearman R.	p
<i>t-PA</i> по интерв. / едем 24 ч.	- 0.049	p = 0.76	- 0.20	p = 0.128
<i>t-PA</i> по итерв. / едем 48 ч.	0.043	p = 0.79	- 0.125	p = 0.43
<i>t-PA</i> по итерв. / едем 7 дена	/	/	- 0.159	p = 0.32
<i>t-PA</i> по итерв. / хемат. 24 ч.	/	/	0.158	p = 0.32
<i>t-PA</i> по итерв. / хемат. 48 ч.	/	/	0.030	p = 0.85
<i>t-PA</i> по итерв. / хем. 7 дена	/	/	0.020	p = 0.89
<i>t-PA</i> по итерв. / алвео. 24 ч.	/	/	/	/
<i>t-PA</i> по итерв. / алвео. 48 ч.	0.005	p = 0.97	/	/
<i>t-PA</i> по итерв. / алвео. 7 дена	0.101	p = 0.53	0.002	p = 0.98
<i>PAI-1</i> по итерв. / едем 24 ч.	- 0.357	p = 0.02	- 0.141	p = 0.38
<i>PAI-1</i> по итерв. / едем 48 ч.	- 0.233	p = 0.14	- 0.0017	p = 0.99
<i>PAI-1</i> по итерв. / едем 7 дена	/	/	- 0.034	p = 0.83
<i>PAI-1</i> по итерв. / хемат. 24 ч.	/	/	0.055	p = 0.73
<i>PAI-1</i> по итерв. / хемат. 48 ч.	/	/	- 0.064	p = 0.69
<i>PAI-1</i> по итерв. / хем. 7 дена	/	/	- 0.243	p = 0.13
<i>PAI-1</i> по итерв. / алвео. 24 ч.	/	/	/	/
<i>PAI-1</i> по итерв. / алвео. 48 ч.	- 0.32	p = 0.04	/	/
<i>PAI-1</i> по итерв. / алв. 7 дена	- 0.167	p = 0.30	- 0.092	p = 0.56

Во основа, испитаниот однос со примена на *Spearman* -овиот коефициент на корелација во првата група на испитаници покажа слаба поврзаност. Доминираат вредностите на односот на *PAI-1* по / едем 24 часа; *PAI-1* по / едем 48 часа; *PAI-1* по / алвеолит 7 дена; како и *t-PA* по / алвеолит 7 дена.

Исто така, испитаниот однос со примена на *Spearman* -овиот коефициент на корелација, во втората група на испитаници покажа слаба поврзаност, со појака изразеност во релациите на *t-PA*, отколку кај *PAI-1*. Доминираат

вредностите на односот  $t$ -PA / едем;  $t$ -PA / хематом 24 часа; како и вредностите на односот PAI-1/ едем 24 часа; PAI-1/ хематом 7 ден.

На графиконите од број 26 до 47 претставена е линеарната поврзаност на вредностите на  $t$ -PA и PAI-1 по интервенциите, и сериите со атрибутивни белези кај првата група испитаници.

На *графикон 26*. прикажана е корелацијата меѓу вредноста на  $t$ -PA по интервенција и појава на едем по првите 24 часа кај првата група испитаници. Може да се каже дека не постои корелација помеѓу вредноста на  $t$ -PA по интервенција и присуство на едем по првите 24 часа кај испитаниците со екстракции, што се гледа од *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = - 0.049$ ).

На *графикон 27*. претставена е корелацијата меѓу вредноста на  $t$ -PA по интервенција и појава на едем по првите 48 часа кај првата група испитаници. Исто така и при овој однос не постои корелација меѓу вредноста на  $t$ -PA по интервенција и појава на едемот по првите 48 часа кај испитаниците со екстракции, што се забележува од *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = 0.043$ ).

На *графикон 28. и 29*. прикажана е корелацијата меѓу вредноста на  $t$ -PA по интервенција и присуство на алвеолит по првите 48 часа и седум дена по интервенцијата кај првата група испитаници. Се гледа дека не постои корелација меѓу вредноста на  $t$ -PA по интервенција и појава на алвеолит по првите 48 часа, како и по седум дена кај испитаниците со екстракции ( $r = -0.005$ ;  $r = - 0.101$ ).

На *графикон 30*. претставена е корелацијата меѓу вредноста на PAI-1 по интервенција и појава на едем по првите 24 часа од интервенцијата, кај првата група испитаници. Порастот на PAI-1 по извршената интервенција е следен со присуство на едем по првите 24 часа кај испитаниците со екстракции. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = - 0.357$ ) покажува умерено јака поврзаност помеѓу вредноста на PAI-1 по интервенција и присуство на едем по првите 24 часа од интервенцијата кај првата група испитаници.

На *графикон 31*. прикажана е корелацијата меѓу вредноста на PAI-1 по интервенција и појава на едем, по првите 48 часа кај првата група испитаници. Вредноста на PAI-1е следен со опаѓање на едемот по првите 48 часа кај испитаниците со екстракции. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = - 0.233$ ) покажува слаба негативна поврзаност меѓу вредноста на PAI-1 по интервенција, и опаѓање на едемот по првите 48 часа кај првата група испитаници.

На *графикон 32*. претставена е корелацијата помеѓу вредноста на PAI-1 по интервенција и појава на алвеолит по првите 48 часа кај првата група испитаници. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = - 0.32$ ) покажува умерено јака негативна поврзаност меѓу вредноста на PAI-1 по екстракција и присуство на алвеолит по првите 48 часа по интервенција.

На *графикон 33*. прикажана е корелацијата меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и појава на алвеолит по седум дена кај првата група испитаници. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = -0.167$ ) укажува на слаба негативна поврзаност меѓу порастот на *PAI-1* по екстракција и присуство на алвеолит по седум дена по интервенцијата.

На *графиконите* од број 34 до 47 прикажана е линеарната поврзаност на вредностите на *t-PA* и *PAI-1* по интервенциите, и параметрите со атрибутивните белези кај втората група испитаници.

На *графиконите 34,35 и 36* прикажана е корелацијата меѓу вредноста на *t-PA* по интервенција и појава на едем по првите 24, 48 часа и седум дена од интервенцијата, кај втората група испитаници. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = -0.24$ ) покажува дека порастот на *t-PA* по интервенција е следен со присуство на едем по првите 24 часа, додека по 48 часа и седум дена поврзаноста меѓу вредноста на *t-PA* по интервенција и појава на едем е послабо поврзана, што се гледа од изработените коефициенти ( $r = -0.125$ ;  $r = -0.159$ ).

На *графиконите 37, 38 и 39* претставена е корелацијата меѓу вредноста на *t-PA* по интервенција и појава на хематом по првите 24, 48 часа и 7 дена кај втората група испитаници. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = 0.158$ ) укажува дека вредноста на *t-PA* по интервенцијата е следен со присуство на хематомот во првите 24 часа, додека по 48 часа и седум дена не постои поврзаност меѓу двата параметра ( $r = 0.030$ ;  $r = 0.020$ ).

На *графиконите 40*. прикажана е корелацијата меѓу вредноста на *t-PA* по интервенција и појава на алвеолит по седум дена од интервенцијата кај втората група испитаници. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = 0.002$ ) покажува дека не постои поврзаност меѓу вредноста на *t-PA* по интервенција и појава на алвеолит по седум дена по оперативните интервенции, кај втората група испитаници.

На *графиконите 41* претставена е корелацијата меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и појавата на едемот по првите 24 часа кај втората група испитаници. Вредноста на *PAI-1* по интервенција е следена со присуство на едем по првите 24 часа кај испитаниците со операции. Корелацијата е многу слаба, со коефициент  $r = -0.141$ . Тоа значи слаба негативна поврзаност меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и присуство на едем по првите 24 часа кај втората група испитаници.

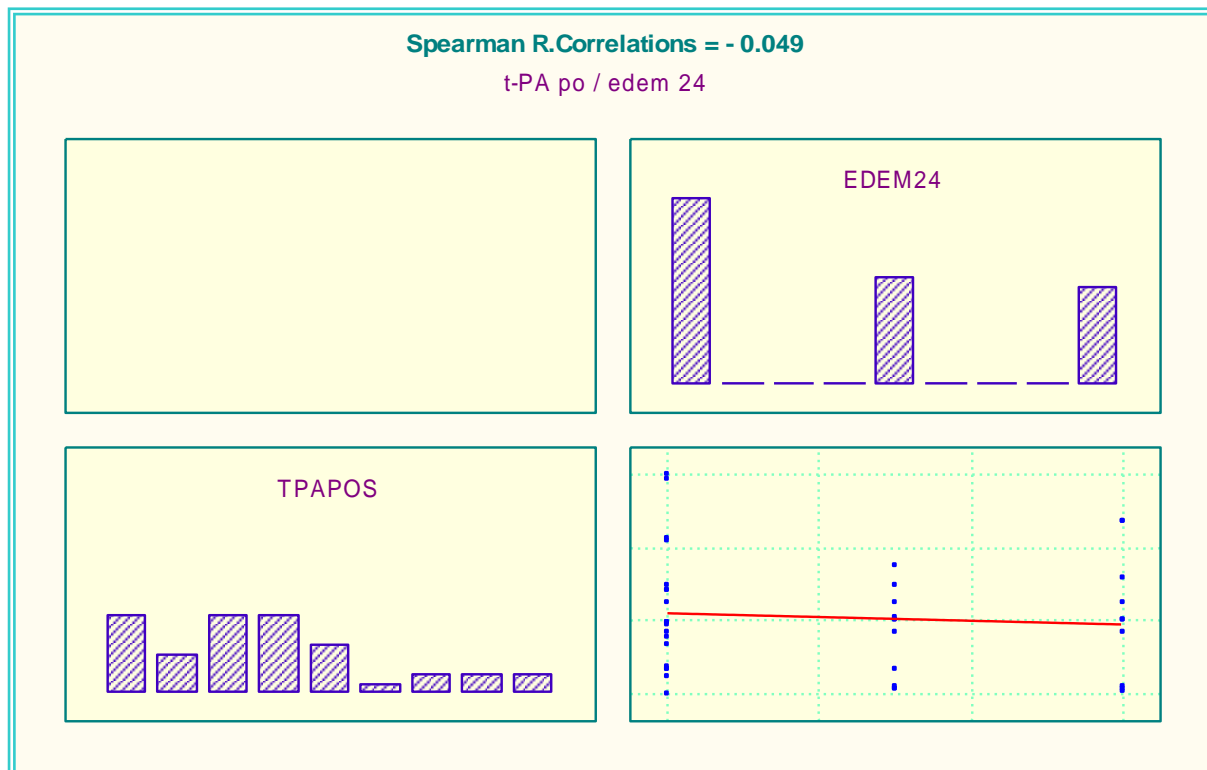
На *графиконите 42*. прикажана е корелацијата меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и присуство на едем по интервенција, по првите 48 часа кај втората група испитаници. Вредноста на *PAI-1* по интервенција е следен со опаѓање на едемот по 48 часа кај испитаниците со оперативни интервенции. *Spearman - овиот коефициент на корелација* ( $r = -0.0017$ ) покажува дека не постои поврзаност меѓу

вредноста на *PAI-1* по интервенција и присуство на едем по 48 часа, кај втората група испитаници.

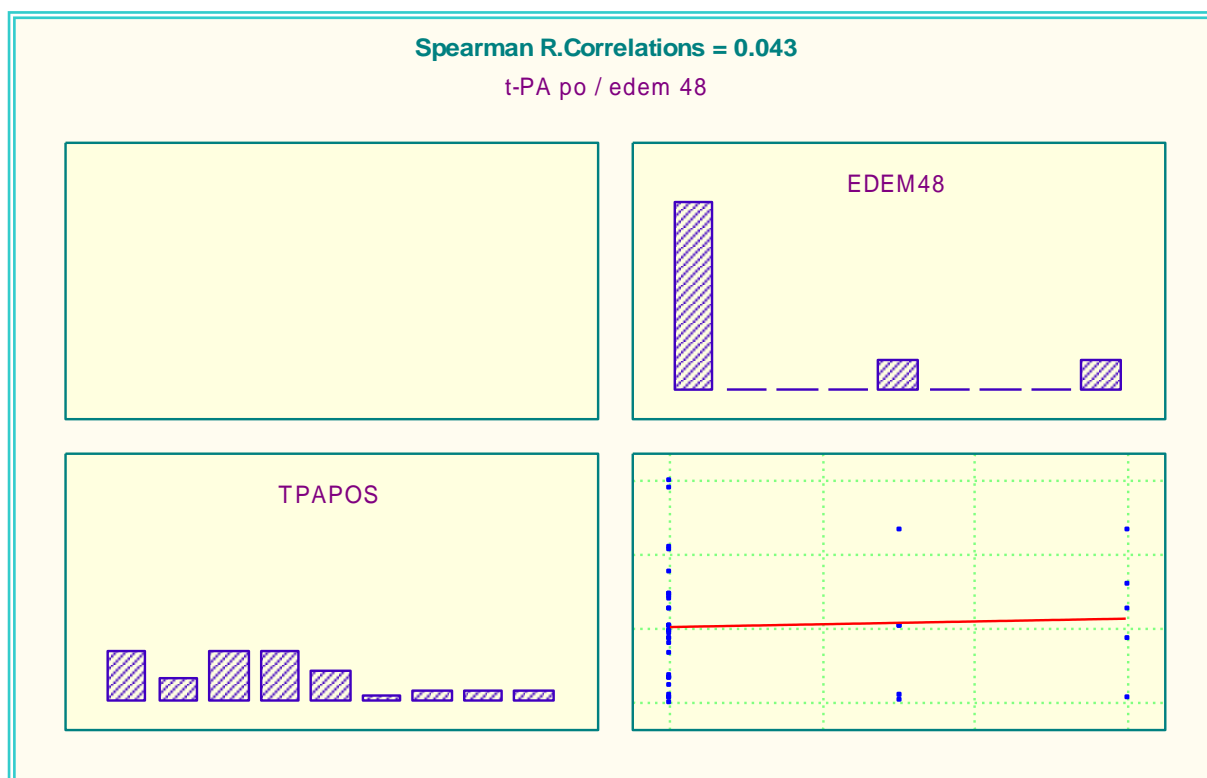
На *графиконите 43*. претставена е корелацијата помеѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и појава на едем по седум дена кај првата група испитаници. Може да се каже дека не постои корелација меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и присуство на едем по седум дена кај испитаниците со орално хируршки оперативни интервенции (*Spearman* - ов коефициент на корелација е  $r = - 0.034$ ).

На *графиконите 44, 45 и 46*. прикажана е корелацијата меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и појава на хематом по интервенција, по првите 24, 48 часа и седум дена, кај втората група испитаници. Вредноста на *PAI-1* по интервенција е следен со појава на хематом по првите 24 часа од оперативните интервенции. *Spearman* - овиот коефициент на корелација ( $r = 0.055$ ) покажува дека постои минимална поврзаност меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и присуство на хематом по првите 24 часа (*графикон 44*). Корелацијата која постои меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и појава на хематом по 48 часа ( $r = - 0.064$ ) е многу слабо изразена и иако е минимална, укажува дека вредноста на *PAI-1* по интервенција е следена со намалување на хематом по 48 часа (*графикон 45*). Додека пак, поврзаноста меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и појава на хематом по седум дена е поголема што се гледа од *Spearman* - овиот коефициент на корелација ( $r = - 0.243$ ; *графикон 46*).

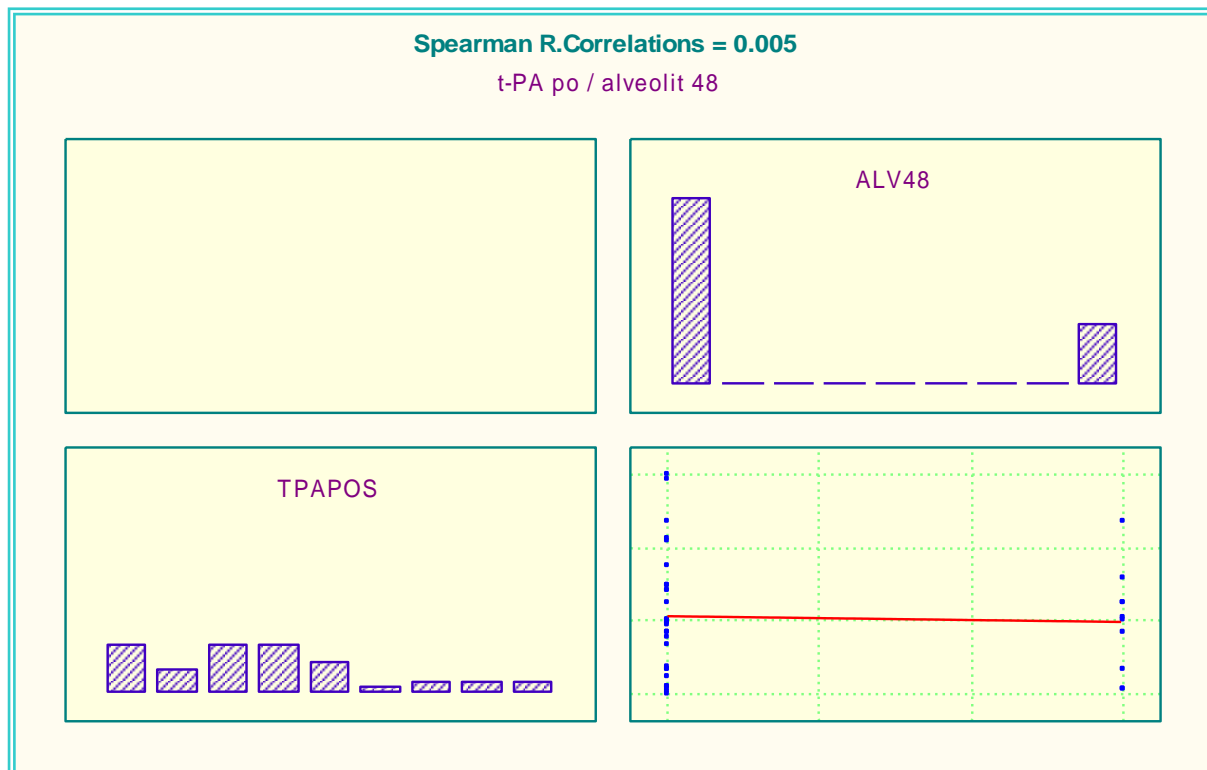
На *графикон 47*. претставена е корелацијата меѓу вредноста на *PAI-1* по интервенција и појава на алвеолит по седум дена од интервенцијата кај втората група испитаници. Вредноста на *PAI-1* по интервенција е следен со присуство на алвеолитис во трагови по седум дена. Тоа го покажува *Spearman* - овиот коефициент на корелација ( $r = 0.092$  или  $r \sim 0.1$ ).



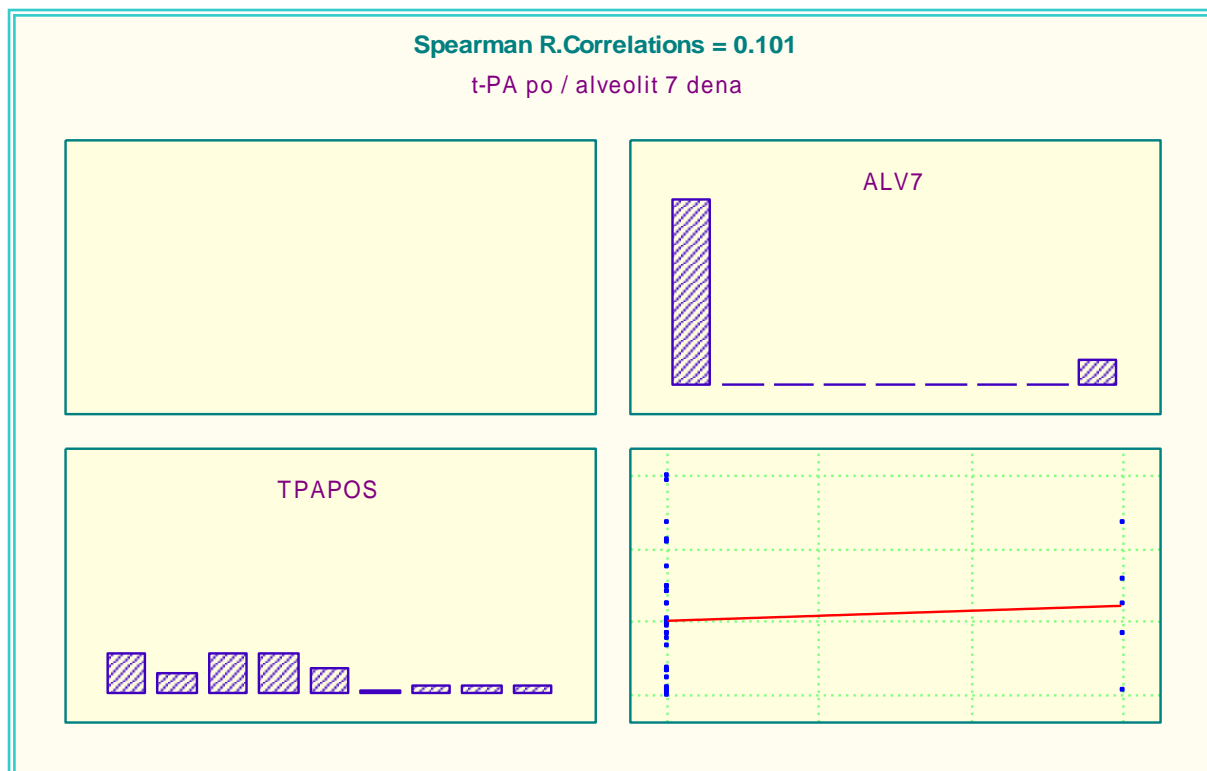
**Графикон 26.** Корелација на t-PA по интервенција и едем по 24 часа кај првата група испитаници



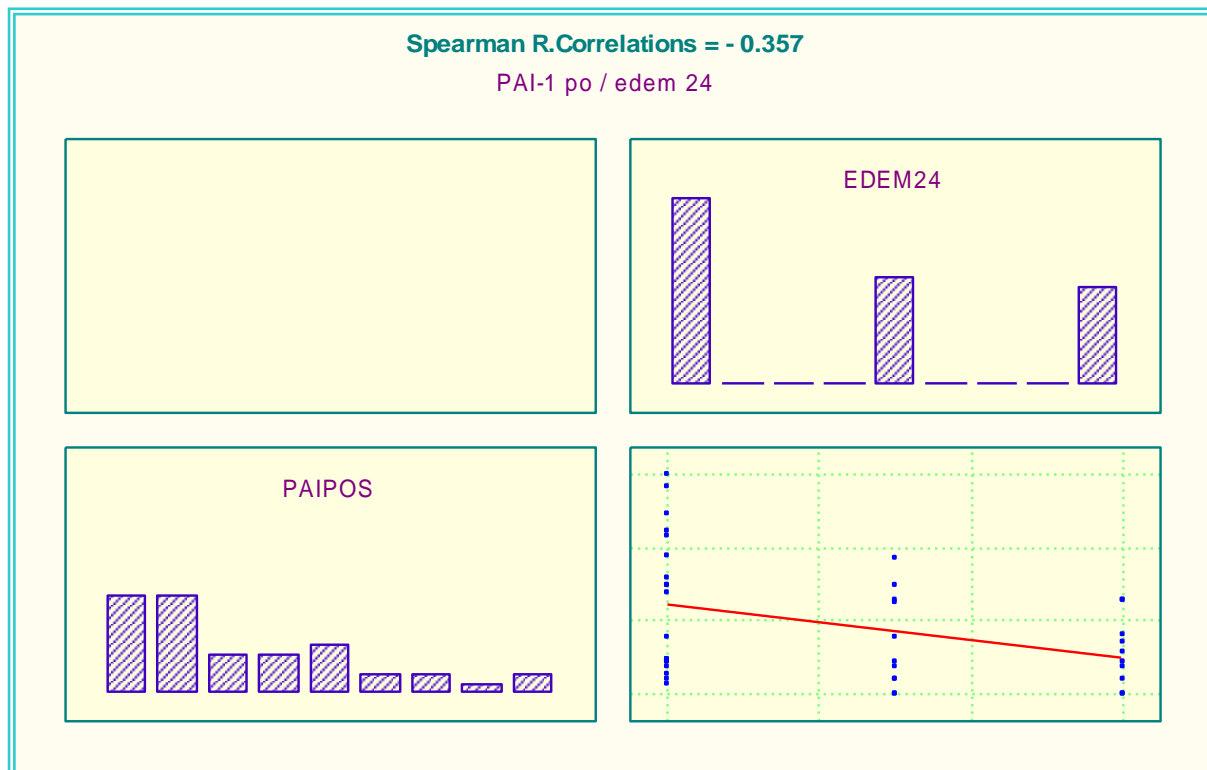
**Графикон 27.** Корелација на t-PA по интервенција и едем по 48 часа кај првата група испитаници



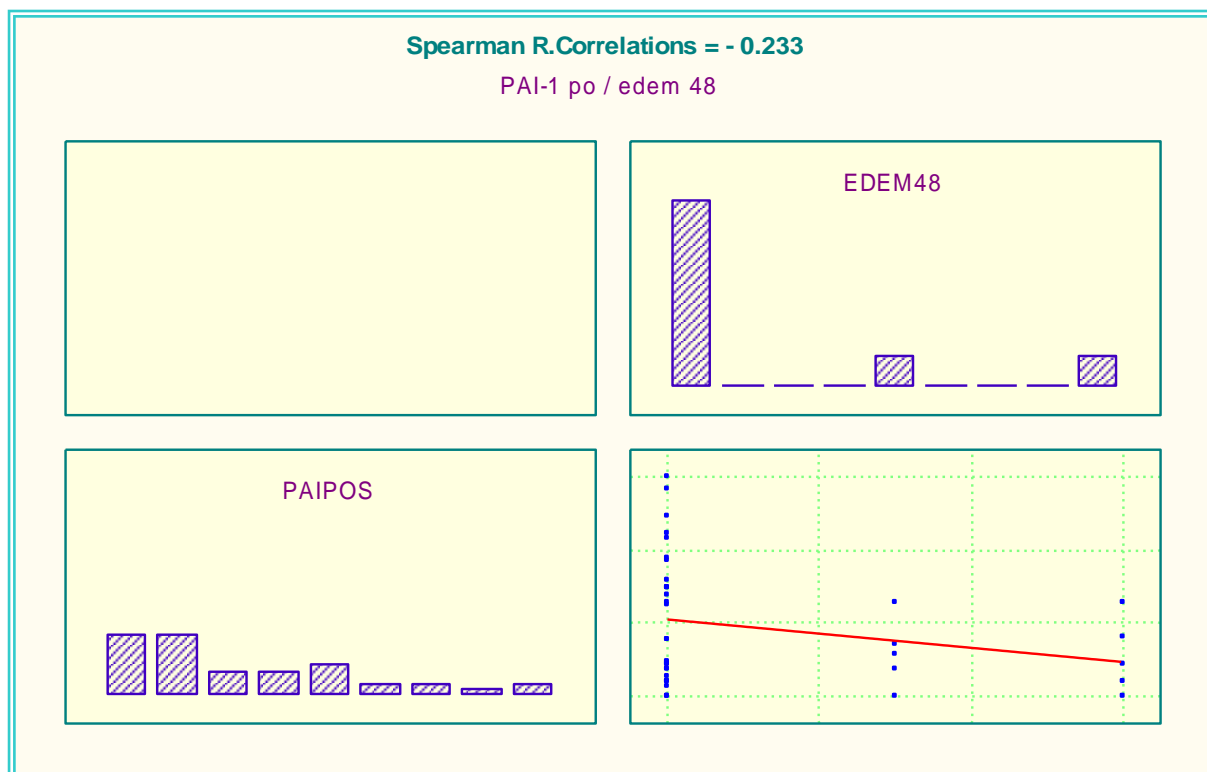
*Графикон 28. Корелација на t-PA по интервенција и алвеолит по 48 часа кај првата група испитаници*



*Графикон 29. Корелација на t-PA по интервенција и алвеолит по 7 дена кај првата група испитаници*

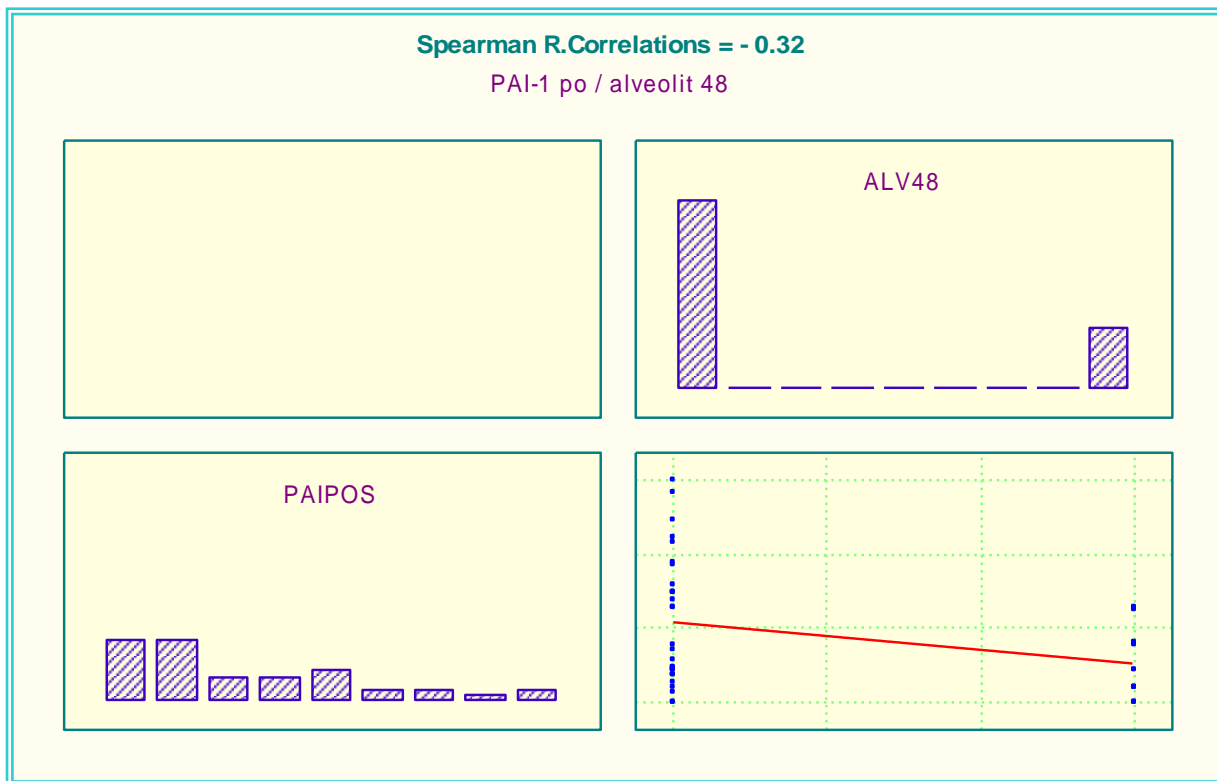


*Графикон 30. Корелација на PAI-1 по интервенција и едем по 24 часа кај првата група испитаници*

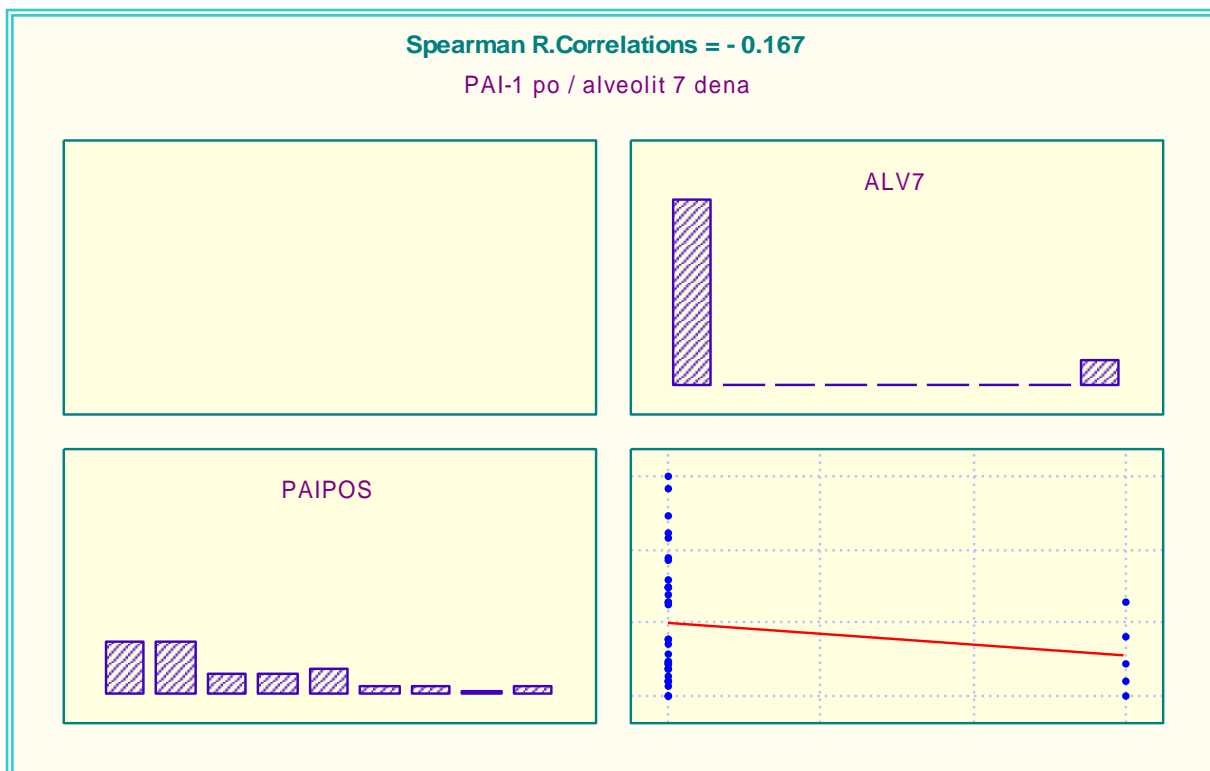


*Графикон 31. Корелација на PAI-1 по интервенција и едемот по 48 часа кај првата група испитаници*

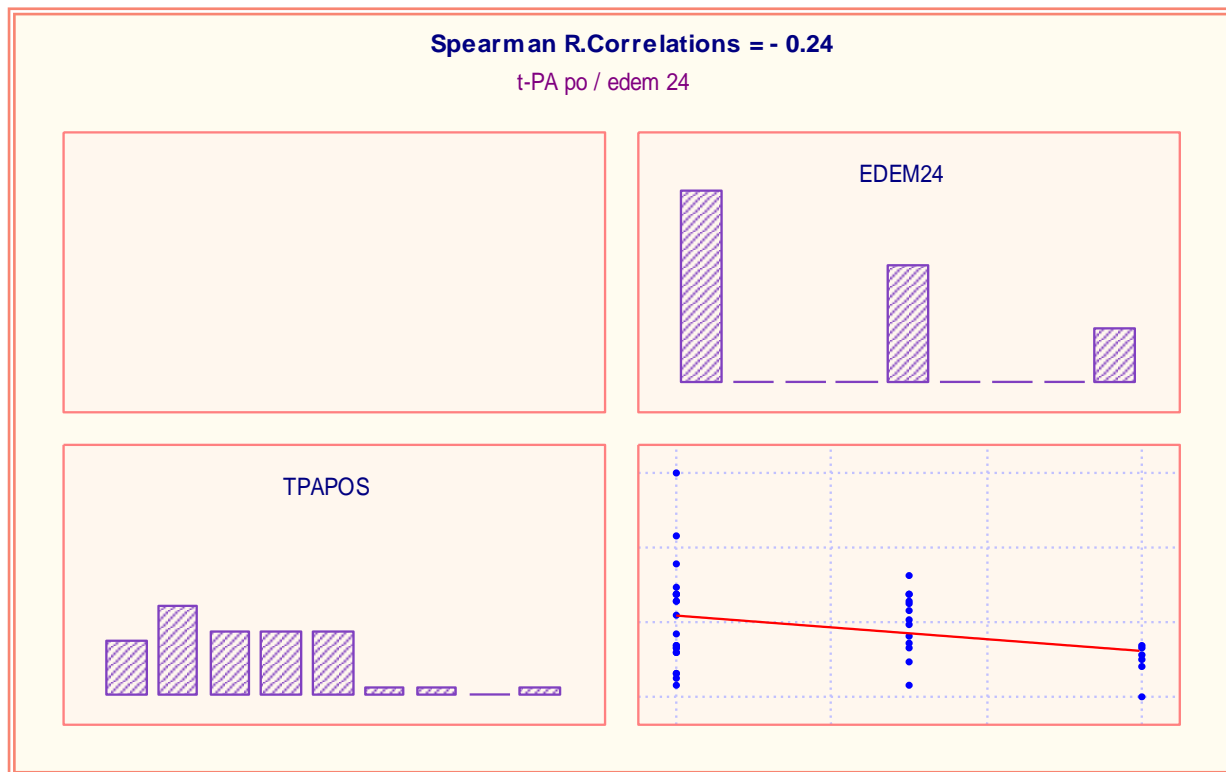




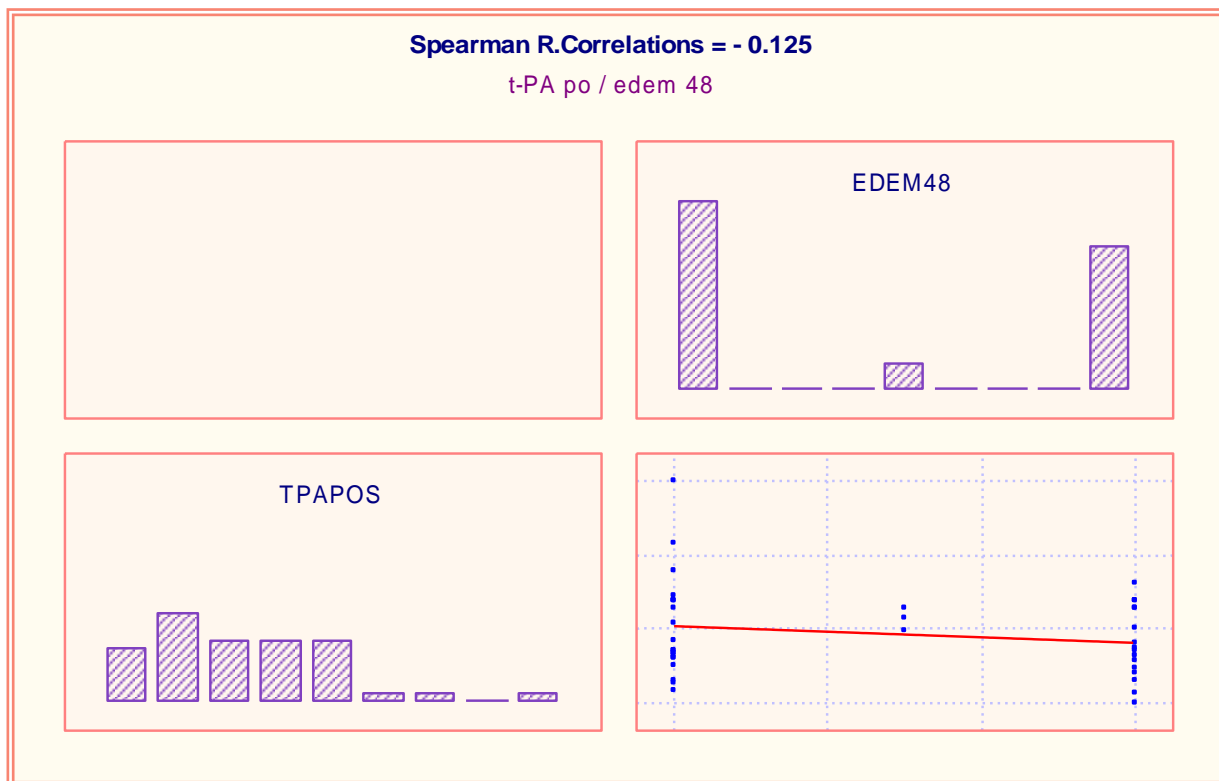
*Графикон 32. Корелација на PAI-1 по интервенција и алвеолит по 48 часа кај првата група испитаници*



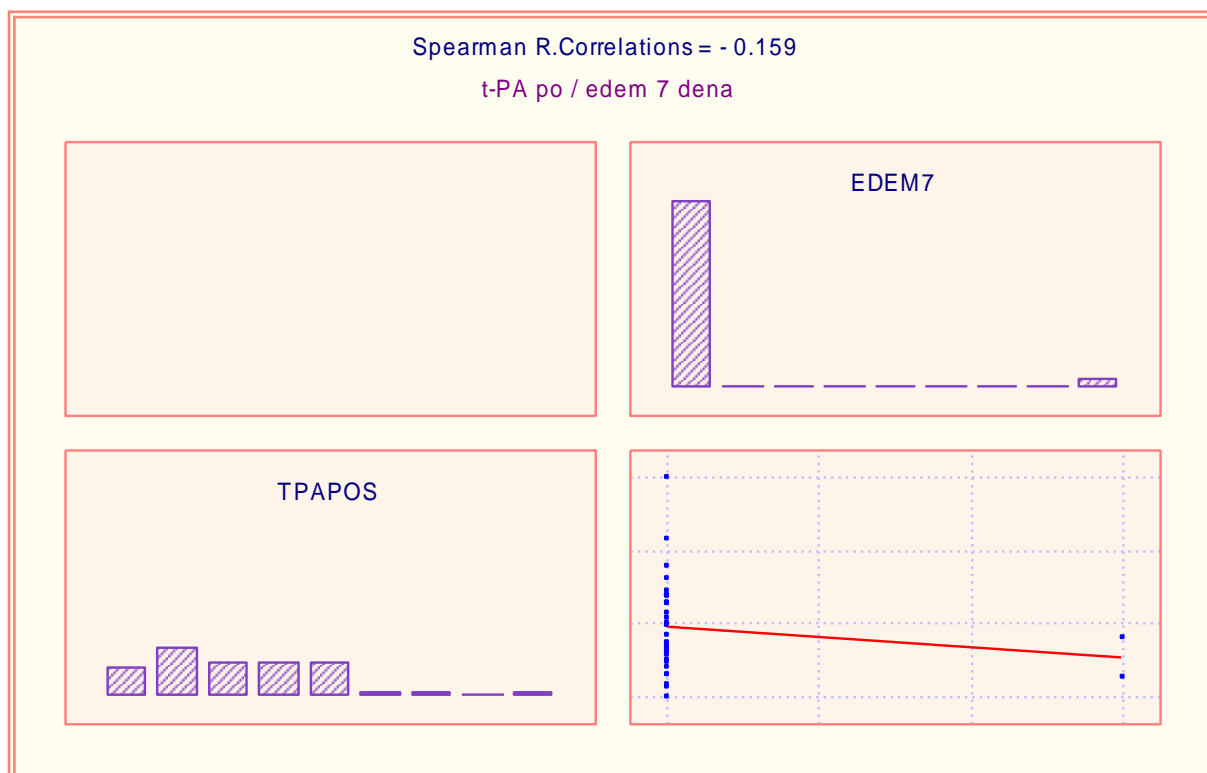
*Графикон 33. Корелација на PAI-1 по интервенција и алвеолит по 7 дена кај првата група испитаници*



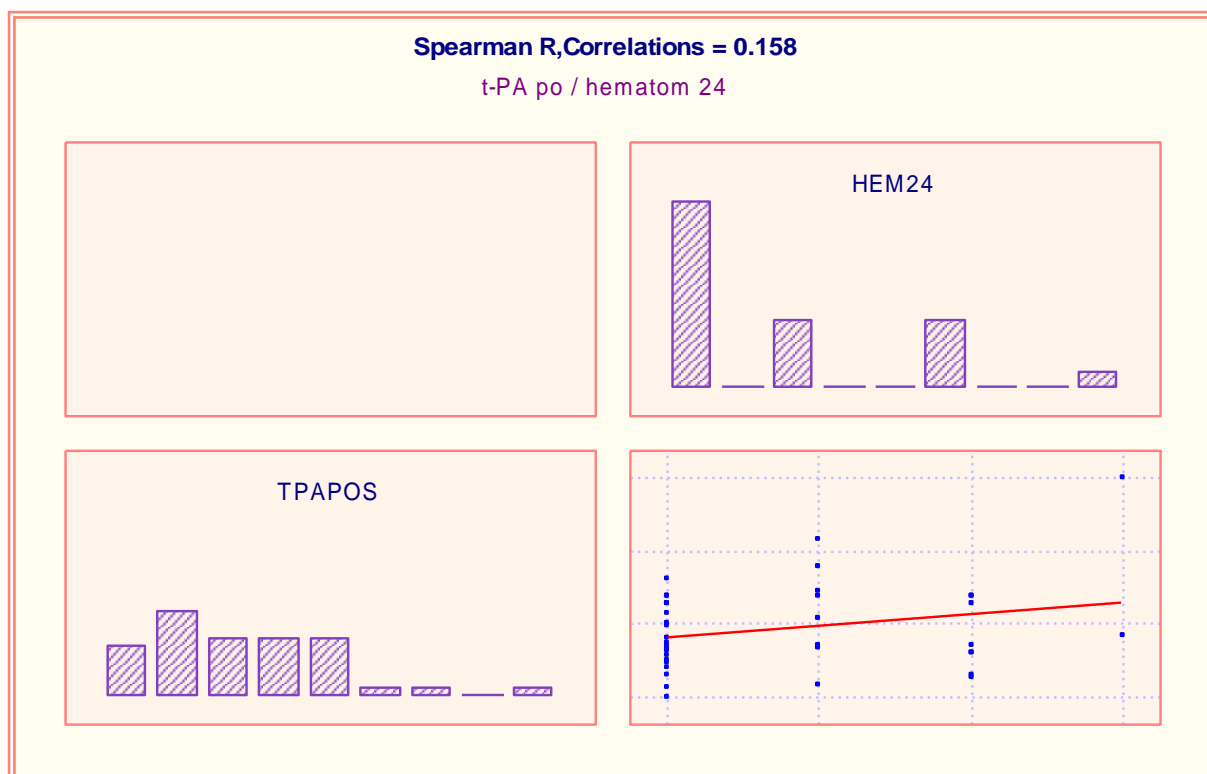
*Графикон 34. Корелација на t-PA по интервенција и едем по 24 часа кај втората група испитаници*



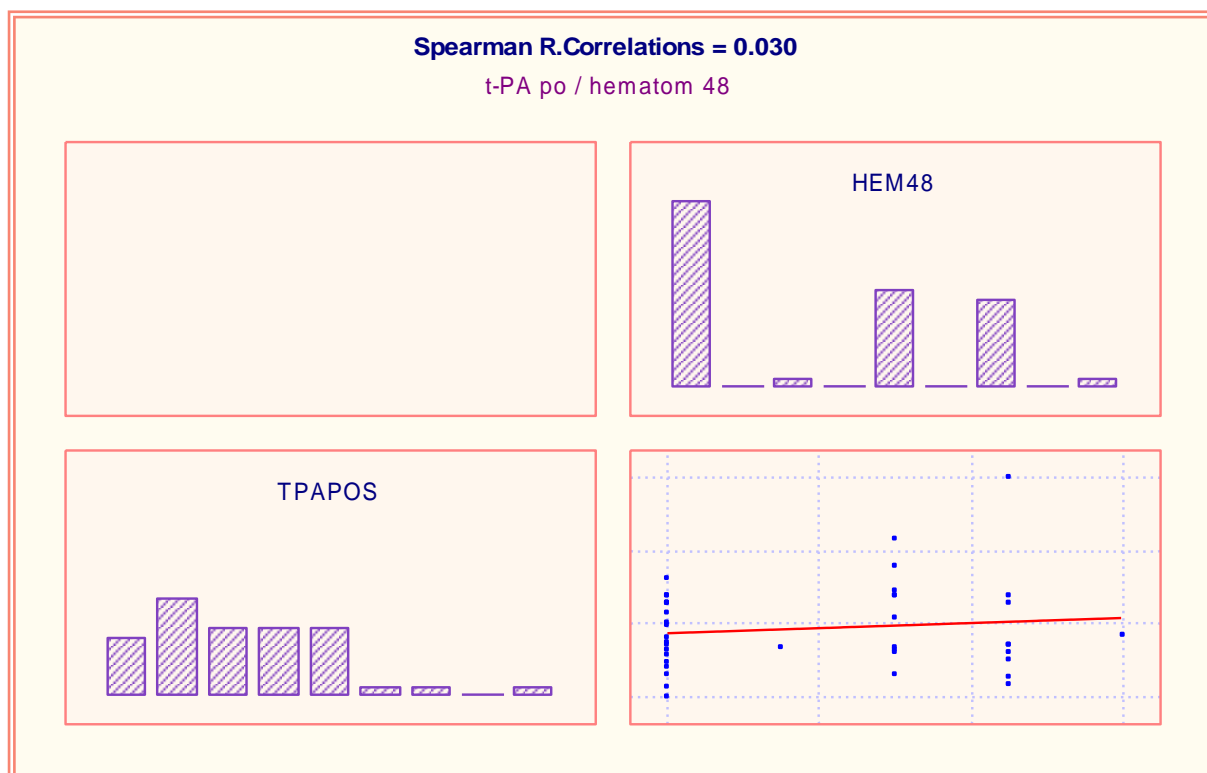
*Графикон 35. Корелација на t-PA по интервенција и едем по 48 часа кај втората група испитаници*



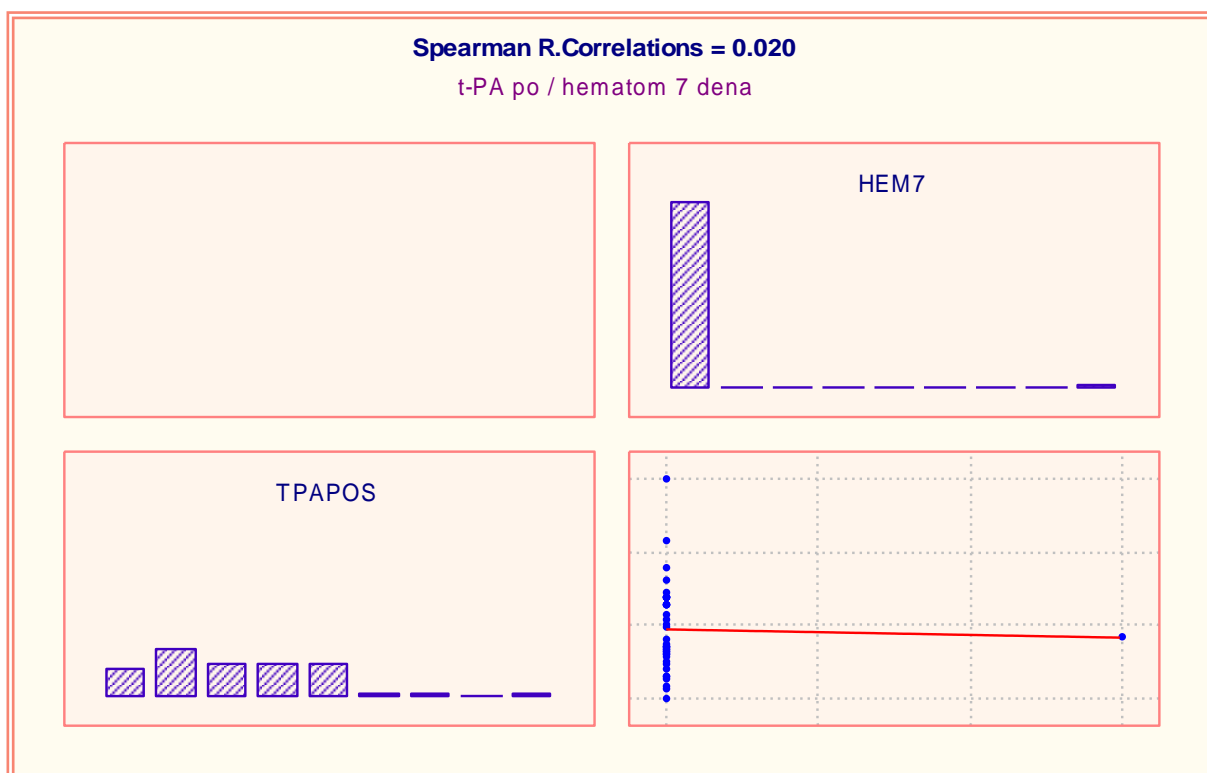
*Графикон 36. Корелација на t-PA по интервенција и едем по 7 дена кај втората група испитаници*



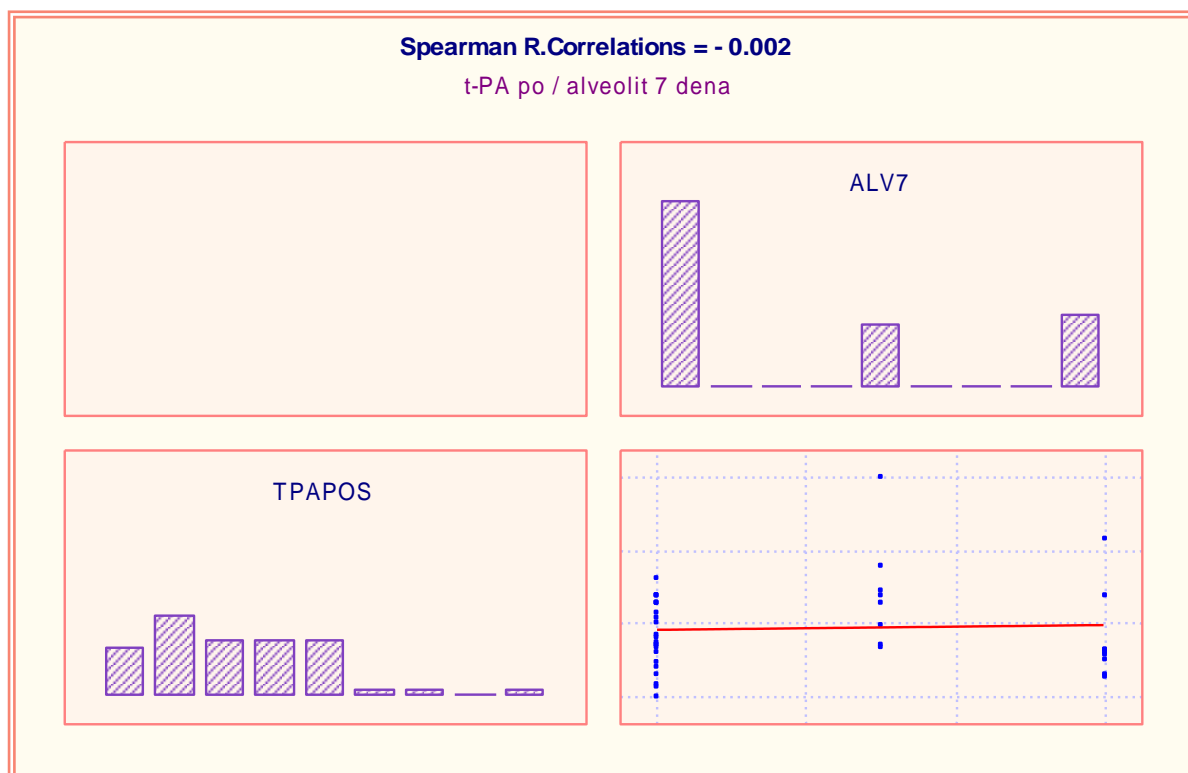
*Графикон 37. Корелација на t-PA по интервенција и хематом по 24 часа кај втора група испитаници*



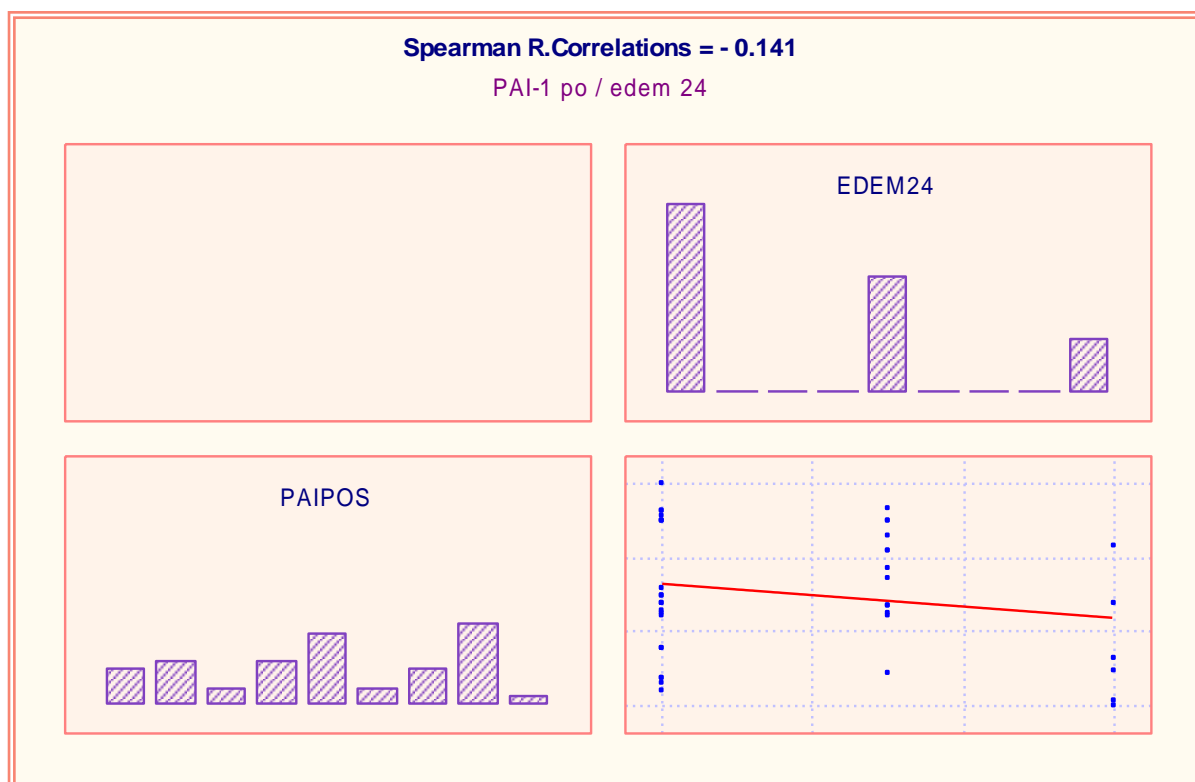
*Графикон 38. Корелација на t-PA по интервенција и хематом по 48 часа кај втората група испитаници*



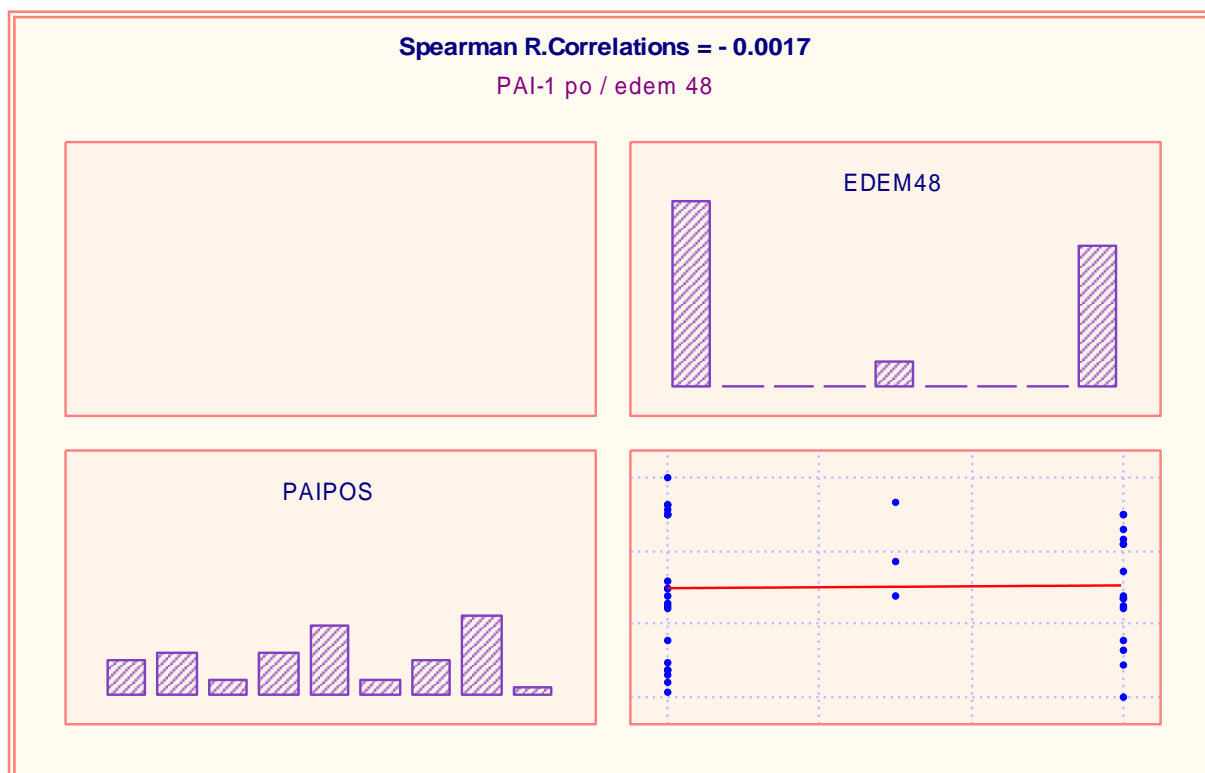
*Графикон 39. Корелација на t-PA по интервенција и хематом по 7 дена кај втората група испитаници*



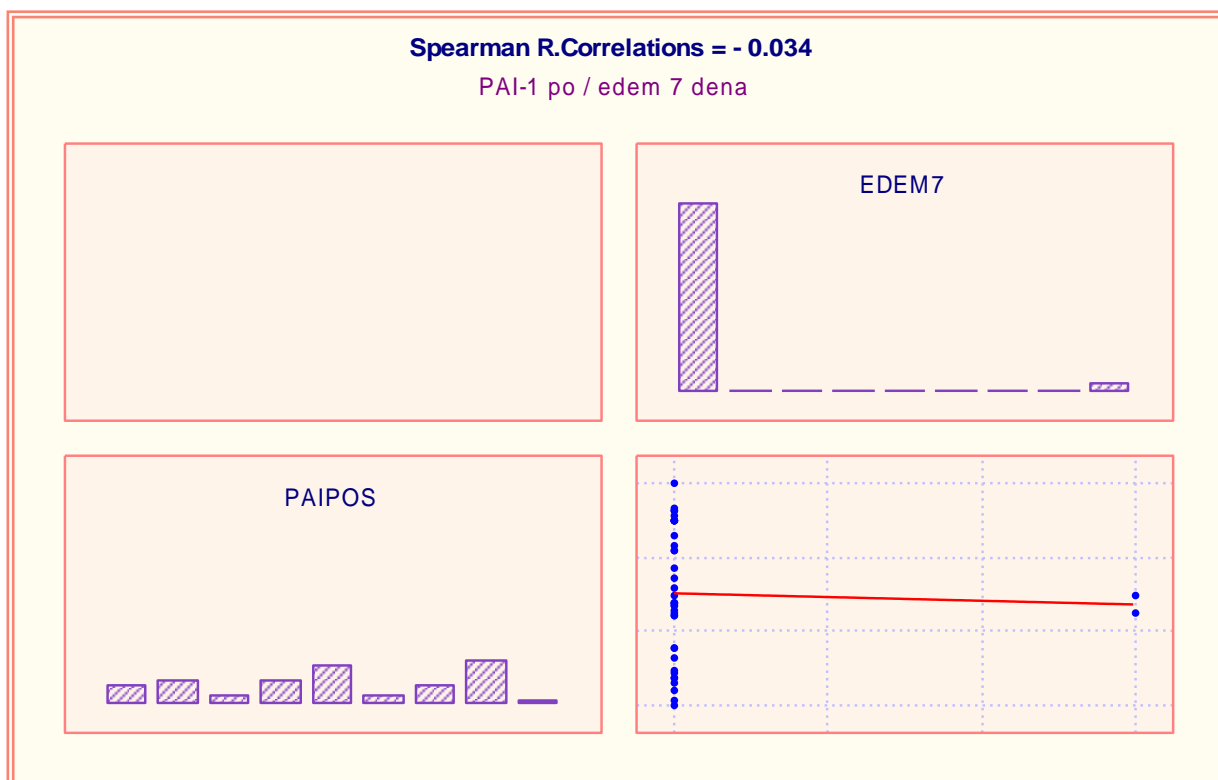
*Графикон 40. Корелација на t-PA по интервенција и алвеолит по 7 дена кај втората група испитаници*



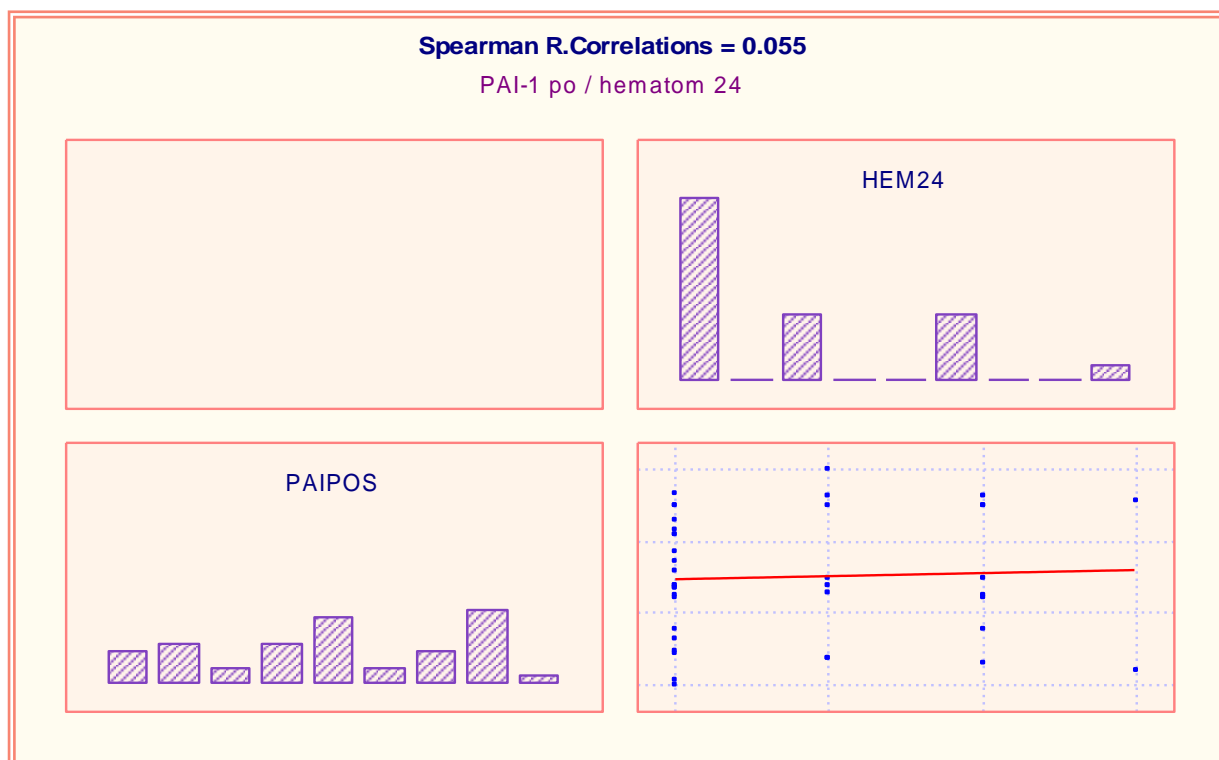
*Графикон 41. Корелација на PAI-1 по интервенција и едем по 24 часа кај втората група испитаници*



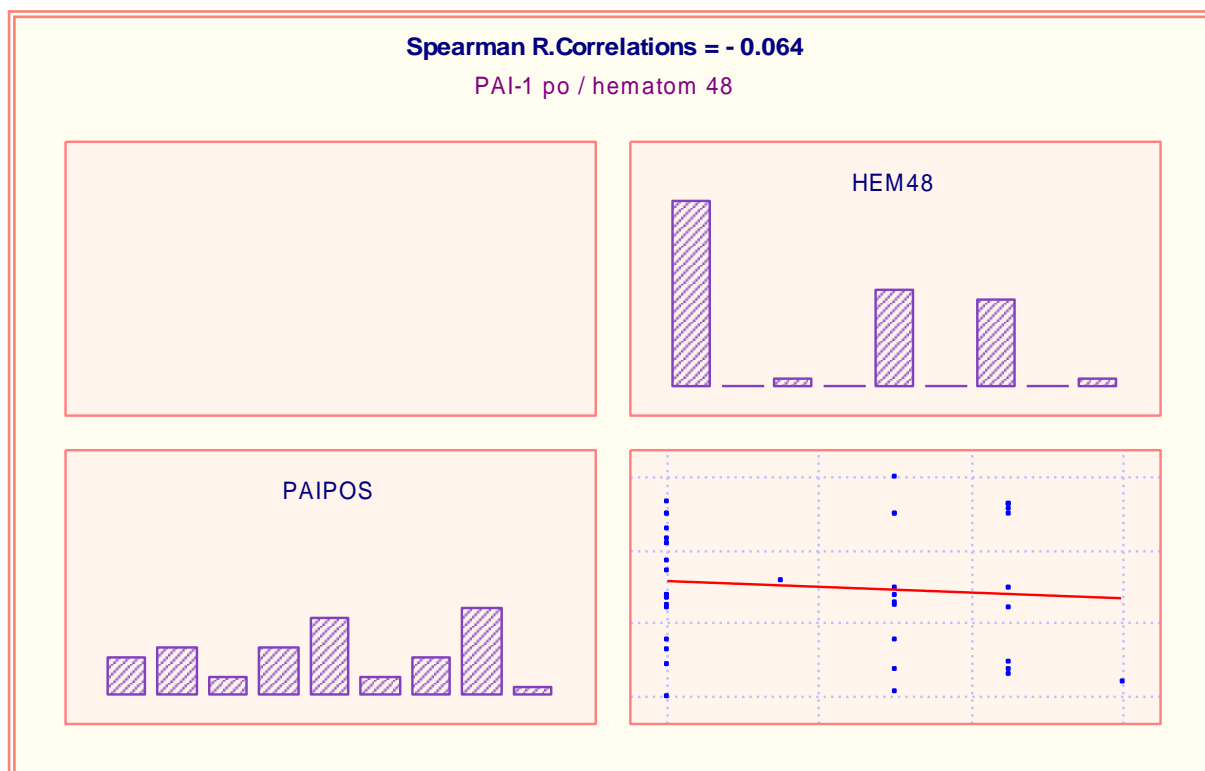
*Графикон 42. Корелација на PAI-1 по интервенција и едем по 48 часа кај втората група испитаници*



*Графикон 43. Корелација на PAI-1 по интервенција и едемот по 7 дена кај втората група испитаници*

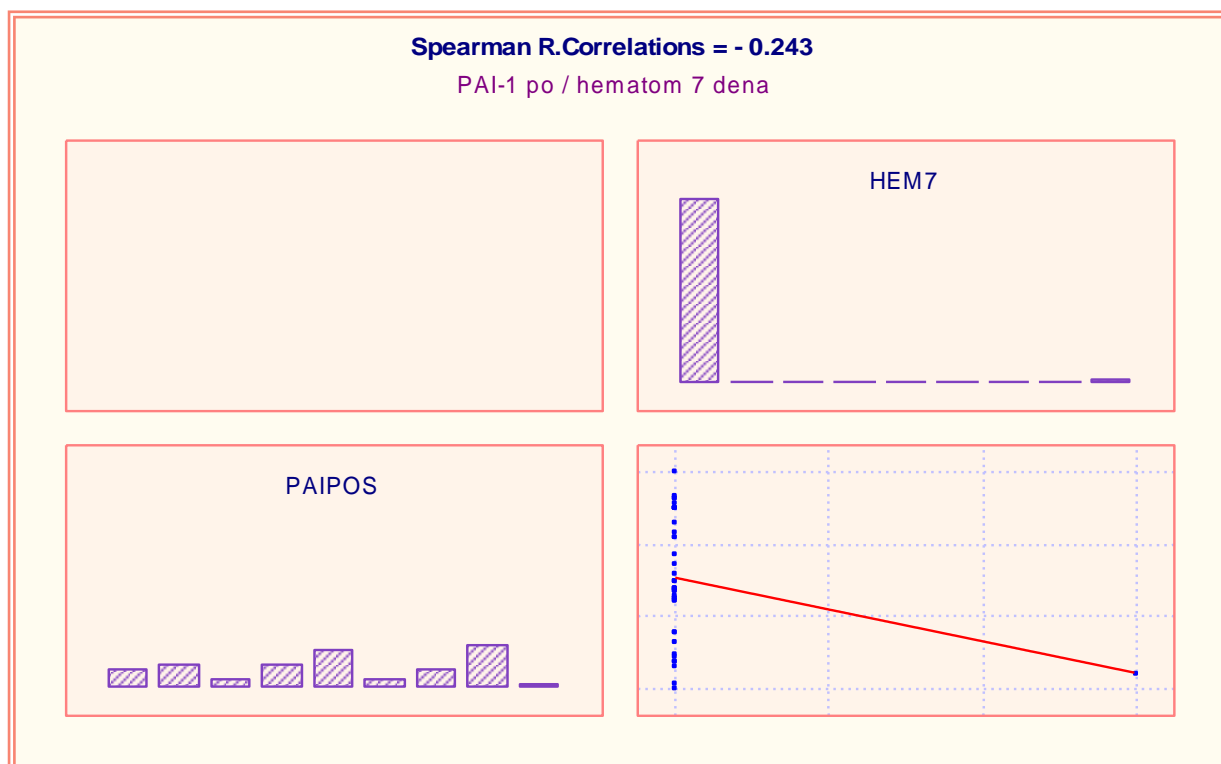


*Графикон 44. Корелација на PAI-1 по интервенција и хематом по 24 часа кај втората група испитаници*

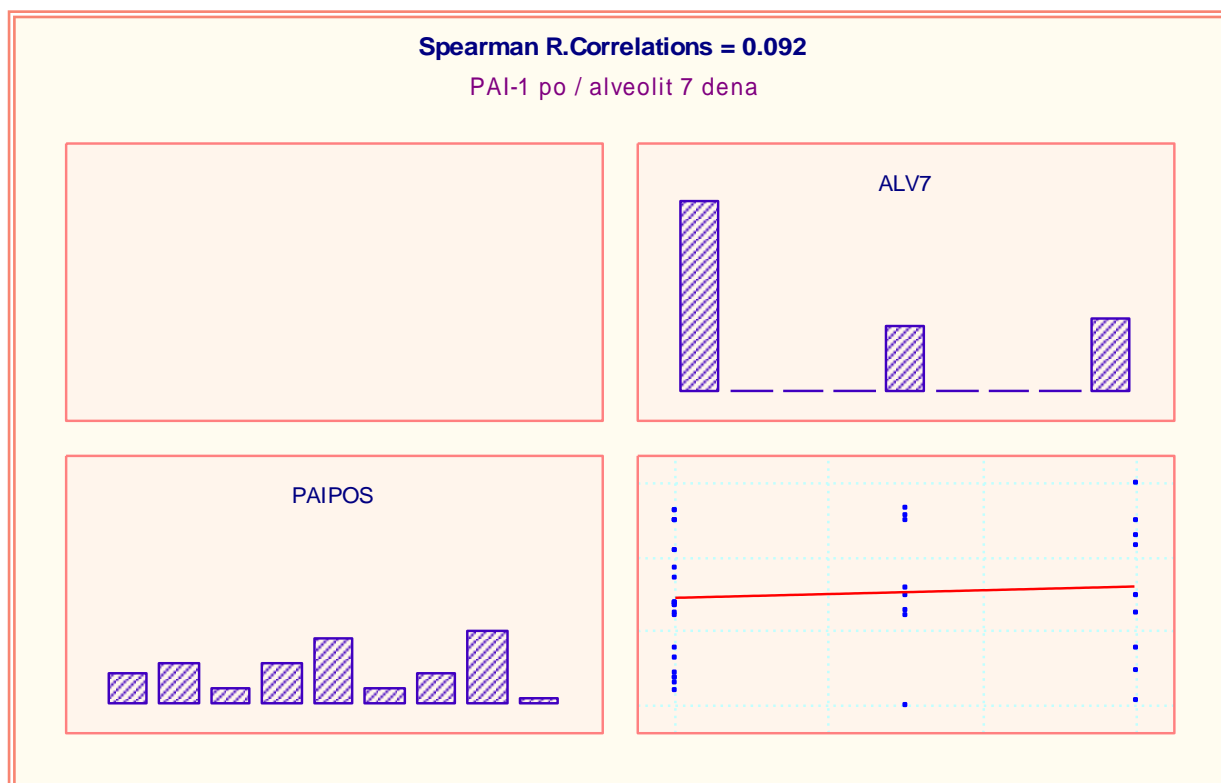


*Графикон 45. Корелација на PAI-1 по интервенција и хематом по 48 часа кај втората група испитаници*





*Графикон 46. Корелација на PAI-1 по интервенција и хематом по 7 дена кај втората група испитаници*



*Графикон 47. Корелација на PAI-1 по интервенција и алвеолит по 7 дена кај втората група испитаници*

*ДИСКУСИЈА*

---

## 7. ДИСКУСИЈА

Хомеостазата претставува состојба на динамична рамнотежа или еквилибриум во живиот организам во поглед на различните функции, како на ниво на клетките, ткивата, органите и органските системи, така и во поглед на волуменот и составот на телесните течности<sup>8,10,49</sup>.

Хемостазата, како физиолошки процес и суштествен показател на заедничката функција на крвоносното корито и хемостазниот систем, го овозможува процесот на постојано одржување на крвта во течна состојба. Но, истовремено хемостазата спречува создавање на тромб во срцево-садовниот систем, при што во васкуларниот систем се реализира непрекинато циркулирање на крв<sup>32</sup>.

Следењето на хемостазата во периодот на изведувањето на орално-хируршките интервенции сè уште не претставува рутинска лабораториска пракса. Во својата секојдневна работа оралните хирурзи наидуваат на тешкотии во врска со периоперативната проценка на функцијата на системот на коагулација и фибринолиза.

Нарушувјќи го интегритетот на васкуларното корито, оперативната траума може да влијае врз системот за хемостаза честопати предизвикувајќи промени со препознатлива клиничката слика<sup>86</sup>, но, не е исклучено, постоењето на овие промени да се регистрираат само во рамките на лабораториската верификација.

Во нашето истражување направен е обид да се даде одговор на прашањето, дали орално-хируршките интервенции, слични по интензитет на хируршка траума, изведени под локална анестезија, кај пациенти со интактен систем на хемостаза, може да предизвикаат промени на одделни параметри на хемостатскиот, односно фибринолитичкиот одговор.

Имајќи ја предвид комплексноста и сложеноста на системот за хемостаза, сметаме дека нашето испитување во овој труд во голема мера ни овозможи добивање реална клиничка проценка за физиолошката активност на фибринолитичкиот систем на крвта, во текот на нашите секојдневни орално-хируршките интервенции.

Респектирајќи ги податоците на современите научни литературни сознанијата <sup>21,22,23,27,59,86,97</sup>, нашето истражување ни ги посочи одговорите на прашањата кои си ги поставивме, воедно и на оние кои ни се наметнаа во текот на испитувањето.

По спроведената анализа и обработката на нашите податоците, добиените резултати можат да бидат споредени со резултатите на останатите автори. На тој начин ни се овозможува да го искажеме своето мислење за реализираното испитување.

Од друга страна, што е исто така, од особена важност, одговорите на сите можни прашања и збиднувања за комплетната активност на сложениот систем на хемостазата бараат спроведување на поопсежни и подетални испитувања, кои би биле предмет на некои идни истражувања.

Појдовна точка во нашето истражување беше деталната лична и фамилна анамнеза, клиничкиот преглед, дополнети со анализата на рендгенграфиите. Кај сите испитаници од нашето испитување постоеше негативна анамнеза за можни епизоди на продолжени крвавења.

Литературните сознанија кои претходно ги елабориравме за инцидентно откриените случаи со продолжено крвавење по извршена екстракција, честопати ги откриваат ретките дефицити на поедини фактори на коагулација<sup>1,4,6,9,45,64,68,94,100</sup>, или пак, на инхибиторите на фибринолизата<sup>42,91,92</sup>.

Сознанијата за локалниот хемостатски баланс значително се проширени со проучувањето на пациентите со конгенитални и стекнати дефекти на коагулациониот систем. Крвавењето по мала орално-хируршка интервенција е добро позната компликација и се јавува кај 0,3 до 3% од пациентите<sup>71</sup>. Развојот на постхируршката хеморагија кај пациентите без познати дефекти на коагулациониот систем може да настане како последица на разновидните патогени фактори<sup>61</sup>.

Интервенциите кои ги извршивме во нашето испитување беа слични по тежина и времетраење. Всушност, тоа се основните предуслови кои беа запазени и кои дозволија екстракциите на различни заби да се вклучат во испитувањето. Заедничко за сите екстракции е тоа што сите беа типични според видот, и истите беа направени без никакви компликации во тек на изведувањето. Орално-хируршките интервенции беа извршени во еднакви услови со максимално внимателно и експедитивно изведување.

Посебно е важно да се потенцира дека вторите примероци крв беа земени во текот на првите 4 - 8 мин., односно средно 6 минути и кај двете испитувани групи. Повеќето автори<sup>20,81,82,95,97</sup>, сметаат дека вредностите на одделни компоненти на системот на хемостаза во текот на првиот ден по хируршките интервенции најчесто покажуваат променети вредности, кои кај опсежните интервенции, изведени под општа анестезија, се корегираат за неколку дена, а некогаш дури по три седмици од интервенцијата. Се смета дека промените во системот на фибринолиза најкарактеристични се непосредно по извршените интервенции. Затоа, во нашето испитување, вториот примерок крв беше земен во што е можно пократок период по интервенциите.

Од извршените лабораториски анализи на крвта, вредностите на тромбоцитите и хематокритот беа проследени и кај двете испитувани групи во два периода - пред и по интервенциите.

Анализирајќи ги средните вредности на тромбоцитите по екстракциите

( $242.7 \times 10^9/L$ , кај првата група испитаници), и по оперативните интервенции ( $248.1 \times 10^9/L$ , кај втората група испитаници), во однос на вредностите пред интервенциите ( $253.0 \times 10^9/L$ ;  $258.0 \times 10^9/L$ ) добиените резултати покажаа дека бројот на тромбоцитите е намален. Иако ова опаѓање се движеше во рамките на референтните вредности, "t"-тестот и кај двете испитувани групи покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 4.0$ ;  $t = 3.27$  и  $p < 0.01$ ). Ова намалување на бројот на тромбоцитите е од особена важност, бидејќи, истото може да е причина за евентуално продолженото време на крвавење и кај двете испитувани групи. Ваквите наоди се совпаѓаат со наодите од испитувањата на *Shinohara* и *cop.*<sup>82</sup>, *Sindet - Pedersen*<sup>86</sup>, *Umino* и *cop.*<sup>97</sup>.

Вредностите на хематокритот по интервенциите и кај двете групи испитаници (40,1% и 40,2 %) покажаа пониски вредности во однос на истите пред интервенциите (40,5% и 40,7%) и истите не се статистички значајни. Ваквите резултати од двете испитувани групи се разбирливи, бидејќи, нашите испитаници се здрави индивидуи, и во таа насока, во прилог на овие резултати, доаѓа до израз чувствителното динамично балансирање - хомеостатската хемостаза (*Miller*<sup>49</sup> -1986), со тенденција да се воспостави рамнотежа во волуменот и составот на телесните течности.

Резултатите кои ги добивме од испитувањата на агрегацијата на тромбоцитите по методот на *Born* укажуваат за квалитативните и квантитативните интерреакции на тромбоцитите како одговор на агонистите во текот на орално-хируршките интервенции. Овој метод е многу чувствителен и претставува стандарден метод за анализа на агрегацијата на тромбоцитите<sup>36</sup>. Во лабораторија, т.е. "ex vivo", со него се имитираат услови "in vivo".

Компарирајќи ги средните вредности на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP* по извршените екстракции (79%) кај испитаниците од првата група, во однос на вредностите пред (70%) екстракциите добивме резултати кои зборуваат за зголемена агрегацијата на тромбоцитите со *ADP* по спроведените интервенции и ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2.3$  и  $p < 0.05$ ). Исто така, и кај испитаниците од втората група, анализата на вредностите на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP*, споредени пред (68,0%) и по (75,9%) оперативните интервенции покажаа ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2.19$  и  $p < 0.05$ ).

Вредностите на агрегацијата на тромбоцитите со *ADP*, иако зголемени кај двете групи испитаници беа во нормалните граници. Ова јасно покажува дека изведените орално-хируршки интервенции на испитуваните групи предизвикале промени врз агрегацијата на тромбоцитите со *ADP*.

Исто така, споредувајќи ги вредности на агрегацијата на тромбоцитите со колаген пред (79,9%; 77,07%) и по (87,7%; 80,3%) спроведените интервенции кај двете испитувани групи, добивме резултати кои зборуваат за зголемена

агрегација на тромбоцитите со колаген по спроведените интервенции, но анализата не покажа статистичка сигнификантност ( $t = 1.96$ ;  $t = 0.79$  и  $p > 0.05$ ).

Во литературата се сретнуваат повеќе автори кои соопштуваат податоци за можното влијание на средствата за општа анестезија врз агрегацијата на тромбоцитите<sup>8,10,51,73,80,81,82</sup>. Анализите во овие студии најчесто се врз експериментална основа на "in vitro" испитувања, во кои средствата за општа анестезија почесто се испитувани од локалните анестетици.

Средствата за општа анестезија, инхалациона и интравенска, се земаат како директни агенси со кои се предизвикува тромбоцитна агрегација. *Stibins*<sup>8</sup>, *Packham*<sup>10</sup>, *Modig*<sup>52</sup> изнесуваат различни податоци за можното влијание на средствата за општа анестезија врз агрегацијата на тромбоцитите. Во истражувањата на *Peerchke*<sup>60</sup>, *Niemi и сор.*<sup>57</sup> се презентираат резултати според кои се заклучува дека локалните анестетици не предизвикуваат инхибиција или какво било влијание на тромбоцитната агрегација. *Sindet - Pedersen*<sup>86</sup> и *Henni*<sup>10</sup> добиле слични наоди за пораст на агрегацијата на тромбоцитите и нивно нормализирање за еден час по интервенцијата. Авторите сметаат дека овој пораст не е предизвикан од локалните анестетици туку од директното дејство на ткивната траума врз тромбоцитите. Во испитувањата на *Kamat и сор.*<sup>34</sup> се изнесуваат интересни податоци кои сугерираат дека *t-PA* може да ја инхибира агрегацијата на тромбоцитите. Затоа ова дејство на *t-PA* може да има заедно со фибринолитичкиот процес, тераписки ефект на *t-PA* во воспоставување на рециркулација на тромбозираниот артерија.

Хуморалната хемостаза, односно процесот на коагулациска каскада, во оваа студија беше испитана преку брзите "screening" тестови. Протромбинско време, активирани парцијално тромбoplastинско време и тромбинско време беа испитани пред и по интервенцијата, кај првата и втората група испитаници. Со овие тестови добиени се информации за надворешниот и за внатрешниот пат на активирање на коагулацијата, како и за главното, финално збиднување на хуморалната хемостаза - поминување на фибриногенот во фибрин.

Анализата на вредностите на протромбинското време пред (12,2 сек.) и по (12,02 сек.) извршените екстракции кај првата група испитаници покажа зголемени вредности и истото претставува статистичка разлика ( $t = 2.08$  и  $p < 0.05$ ). Протромбинското време по (12,02 сек.) извршената екстракцијата кај првата група испитаници, во однос на истото кај контролната група (12,1 сек.) е со незначително поголеми вредности и истото не е статистички значајно ( $t = 0.49$  и  $p > 0.05$ ).

Кај втората група испитаници со оперативни интервенции, протромбинското време по (12,05 сек.) интервенциите имаше зголемени вредности и тоа зголемување не беше статистички сигнификантно ( $t = 1.4$  и  $p > 0.05$ ). Вредноста на протромбинското време измерено пред (11,9 сек.) и по (12,05 сек.)

оперативната интервенција кај втората група испитаници имаше поголеми вредности во однос на вредностите кај контролната група (12,1 сек.). Но, со анализата на средните вредности добиени се резултати кои покажаа разлика која не е статистички сигнификантна ( $t = 0.99$ ;  $t = 0.33$  и  $p > 0.05$ ).

Овие наоди за зголемени вредности на протромбинското време кај првата и втората група испитаници, иако во рамките на референтните вредности, зборуваат за дискретно редуцирање на количеството на II, V, VII, и X фактор - факторите од протромбинскиот комплекс, особено на фактор V, VII, X, но истовремено и намалување на фибриногенот и протромбинот, што е од особен интерес.

Многу автори<sup>79,80,81,82,95,97</sup> сметаат дека намалувањето на протеините од коагулациската каскада за време на хируршки интервенции се јавува екстремно ретко. Се смета дека, дефицит или суфицит на одделни коагулациски фактори најчесто не се манифестира, дури ни при клинички третирана хиповолемија, кога во некои случаи може да се изгуби до 70% крв, бидејќи црниот дроб непосредно го компензира изгубеното.

Од друга страна во текот на хируршките интервенции навлегува извесна количина тромбoplastичен материјал во циркулацијата, кој може да доведе до скратување на протромбинското време. Но, сепак треба да се има предвид дека организмот при некомплицирани оперативни интервенции реагира со општа хиперкоагулабилност и супресија на фибринолизата. Во тој случај таквите наоди се сметаат за способност на организмот за адекватна реакција кон агресија.

Нашите наоди одат во прилог на тоа, дека во текот на орално-хируршките интервенции настапиле извесни промени, кои пак се во границите на нормалните вредности. Овие резултати сугерираат дека промените на пооделни параметри, предизвикле нарушување кое пак, од своја страна е транзиторно и опоравувањето настапува брзо и правовремено.

Во овој случај се наметнува прашањето за тоа, какви би биле наодите при долготрајните трауматизирачки хируршки интервенции. Наодите на *Anderson* и *Spiess*<sup>69</sup>, кои ја проучувале хемостазата во текот на долготрајни микрохирушки интервенции од различни хируршки гранки, укажуваат на хиперкоагулабилност во текот на интервенциите, која поминува во хипокоагулабилност, и истата е во зависност од должината на интервенцијата. Најчесто хипокоагулабилноста се одржува и по 24 часа од извршената интервенција.

Активираното парцијално тромбoplastинско време е брз тест кој се користи за откривање на дефицит на еден или повеќе фактори на коагулацијата кои учествуваат во внатрешниот (VIII, IX, X, XI, XII, каликреин, прекаликреин) и заедничкиот пат на активирање на коагулација. Анализата на разликите во вредностите на активираното парцијално тромбoplastинско време на



примероците пред (32,7сек.) и по (32,7сек.) екстракциите кај првата група испитаници и вредностите на истото време кај контролната група (32,22 сек.), статистички не се разликуваат значајно ( $t = 0.18$ ;  $t = 1.18$ ;  $t = 1.02$  и  $p > 0.05$ ).

Средните вредности на активираното парцијално тромбoplastинско време пред (33,45 сек.) и по (33,1 сек.) оперативната интервенција кај втората група испитаници, и кај контролната група (32,22 сек.), покажаа резултати кои, исто така, не се статистички значајни ( $t = 0.74$ ;  $t = 1.31$ ;  $t = 0.93$  и  $p > 0.05$ ).

Нашите наоди укажуваат дека во текот на изведените интервенции кај првата и втората група забележани се промени, но, и овие се во рамките на нормалните вредности на овој тест (APTT). Ова укажува дека внатрешниот и заедничкиот пат на коагулацијата претрпуваат транзиторни промени. Повеќе автори<sup>86,95,97</sup>, презентираат слични податоци и истите ги толкуваат како нормален наод за овој тип интервенции при кои постои помала загуба на крв.

Од анализите на вредностите на тромбинското време, кај првата и втората група испитаници добиени се статистички значајни резултати.

Анализирајќи ги средните вредности на тромбинското време пред (17,65 сек) и по (17,8 сек.) екстракцијата добиените резултати не се статистички значајни ( $t = 0.23$  и  $p > 0.05$ ). Вредностите на тромбинското време пред и по екстракцијата, во однос на вредноста на тромбинското време на контролната група (16,6 сек.) се поголеми и покажаа ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2,05$ ;  $t = 2,23$  и  $p < 0.05$ ).

Споредувајќи ги вредностите на тромбинското време кај втората група испитаници, пред (18,3 сек.) и по (18,3 сек.) оперативната интервенција исто така не е добиена статистичка значајност ( $t = 0,62$  и  $p > 0.05$ ). Додека, анализата на резултатите на средните вредности на тромбинското време пред (18,3 сек.) и по (18,3 сек.) интервенцијата кај втората група испитаници споредени со истите кај контролната група (16,6 сек.), покажа степен на висока статистичка сигнификантност ( $t = 4,68$ ;  $t = 5,15$  и  $p < 0.01$ ).

Овие наоди укажуваат дека во текот на интервенциите кај двете испитувани групи настапил хипокоагулациски ефект. Но, исто така, продолженото тромбинско време зборува и за зголемена потрошувачка на коагулационите фактори особено на фибриногенот и тоа, како со неговото поминување во фибрин под дејство на тромбинот, така и со нивната разградбата до фибрин деградационите продукти. Ова е многу важно, бидејќи истото укажува на состојба на зголемена коагулациска и фибринолитичка активност во текот на орално-хируршките интервенции<sup>80,82,86,90</sup>.

Со намера да извршиме проценка на предизвикана активност на фибринолизата, кај нашите испитаници се изведе тестот на венска стаза<sup>36,39</sup>. Со овој тест се испитува фибринолитичкиот капацитет на испитаниците. Тестот беше изведен со намера да се види состојбата на ендотелот пред

интервенциите, дејството на интервенциите врз него, како и одговорот на ендотелот по извршените интервенции.

Тестот на венска стаза го воведуваат шведските истражувачи од *Малме Nilsson IM.* и *Robertson B.*<sup>69</sup> во 1968 година. Се смета дека по венската стаза, половината од фибринолитичка активност на крвта се должи на активноста на ткивниот активатор, односно, надворешниот пат на активирање на фибринолизата, а другата половина припаѓа на внатрешното активирање, кое во мирување доминира. Со овој тест всушност се дозира локалното стимулирање на фибринолизата.

*Bachmann*<sup>10</sup> го објаснува механизмот на ослободување на активаторите на фибринолиза како последица на дистензија на крвното корито и/или неврорефлексниот, или пак, метаболички механизам.

Најпрво, тестот на венска стаза бил изведен во траење на 20 минути, но со текот на времето поради претрпување на силна болка предизвикана од аноксемијата, повеќето автори правеле испитувања со различно и пократко време, и дошле до заклучок дека истиот ефект добиен за 20 минути може да се добие и за 5, 10, 15 минути.

Треба да се напомене дека споредувањето на резултатите од тестот е многу отежнато и секогаш невозможно, бидејќи постои шареноликост во критериумите за типот на респондерите, времето на стазата и методот со кој се одредува. Сепак, повеќето автори<sup>36,39,55,69</sup> се сложуваат во едно дека овој тест треба да биде од дијагностичка вредност. При постоење на тромбоза или исцрпени ендотелни резерви може да покаже намалена фибринолитичка активност, или пак, може да има прогностичка важност - да се предвиди евентуално можниот ризик од појавата на тромботичен инсулт ако пациентот е надвор од тромботична епизода.

Компарирајќи ги вредностите на активаторите и инхибиторите од тестот на венска стаза (*мерени по методот на фибринска плоча*), кај испитаниците од првата и втората група, пред и по орално-хируршките интервенции, добиените резултати покажаа висока статистичка сигнификантност во сите релации, освен во анализата на вредностите на инхибиторите пред / после интервенцијата кај втората група испитаници.

Вредностите на активаторите пред (80.37%) екстракцијата споредени со вредностите на активаторите по (54.12%) екстракцијата покажаа висока статистичка разлика ( $t = 9.15$ ;  $p < 0.01$ ). Вредностите на инхибиторите пред (80.47%) и по (94.30%) екстракцијата кај првата група испитаници, исто така покажаа висока статистичка сигнификантност ( $t = 4.32$  и  $p < 0.01$ ). Со анализата на вредностите на активаторите од тестот за венска стаза пред (80.37%) и по (54.12%) екстракцијата, кои се повисоки во однос на вредностите на истите кај контролната група (21.08 %), добиени се резултати кои покажаа

висока статистичка сигнификантност ( $t = 18,30$ ;  $t = 16,82$  и  $p < 0.01$ ).

Вредностите на инхибиторите од тестот за венска стаза пред (80.47%) по егзодонцијата се поголеми во однос на истите кај контролната група (41,60 %), така што и овде разликата е високо статистички сигнификантна ( $t = 6,18$  и  $p < 0.01$ ). Вредноста на инхибиторите по интервенцијата (94.30%) кај првата група испитаници во однос на вредноста на инхибиторите кај контролната група (41,60 %), покажува на постоење на висока статистичка сигнификантност ( $t = 9,70$  и  $p < 0.01$ ) во испитаната релација.

Кај втората група испитаници вредностите на активаторите од тестот за венска стаза пред (74.67%) и по (54.9%) оперативната интервенција анализирани со "  $t$  " - тестот покажаа за  $t = 6.30$  и  $p < 0.01$ ; постои висока статистичка сигнификантност. Анализата на вредностите на активаторите од тестот за венска стаза, пред (74.67%) и по (54.9%) оперативната орално-хируршка интервенција во однос на вредностите на активаторите на фибринолизата кај контролната група (41,60 %), значајно се поголеми и во сите релации покажуваат висока статистичка сигнификантност ( $t = 15,75$ ;  $t = 16,73$  и  $p < 0.01$ ). Додека, вредноста на инхибиторите по (72.25%) оперативната интервенција, во однос на оние пред (73.52%) интервенцијата не се со голема разлика и статистички анализа покажа дека не постои значајна разлика ( $t = 0.29$  и  $p > 0.05$ ). Средните вредности на инхибиторите пред (73,52%) интервенцијата кај втората група испитаници значајно се разликува во однос на истите кај контролната група (41,60%), така што анализата покажа високо статистички сигнификантност ( $t = 7,56$  и  $p < 0,01$ ). Исто така, разликата во однос на средната вредност на инхибиторите на фибринолизата по (72,25%) интервенција значајно се разликува во однос на средната вредност на инхибиторите на фибринолизата кај контролната група (41,60%). Студентовиот "  $t$  " - тест покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 6,83$  и  $p < 0.01$ ).

Од овие резултати јасно може да се забележи дека орално-хируршките интервенции имале статистички значајно влијание врз испитуваните параметри на фибринолитичкиот систем.

Патофизиолошката улога на фибринолизата за развојот на крвавењето по оралната операција кај пациенти со дефекти на коагулацискиот систем првпат била предложена од *Bjorlin* и *Nilsson* во 1965<sup>71</sup>. Во подоцнежните студии се потврдила сигнификантноста на хемостатскиот механизам при настанувањето на физичка повреда, како баланс помеѓу фибринската депозиција и фибринската резолуција.

Корелацијата меѓу фибринолитичката активност на крвта и на саливата била предложена од *Schulte*, *Sorg*, *Wedgwood*, посочено во истражувањата на *Sindet - Pedersen* и *cop*.<sup>85</sup> Во понатамошните испитувања на *Sindet - Pedersen*<sup>86</sup> се изнесуваат податоци дека актуелната фибринолитичка активност на

плунката е генерирана само во локалната орална средина.

Слични резултати соопштува *Gersel-Pedersen*<sup>19,20</sup> потенцирајќи дека постои заемна условеност на фибринолитичката активност на крвта и на саливата. Овие податоци биле базирани врз основа на опсежни анализи. Зголемувањето на фибринолитичката активност на плунката за време на менструација била покажана од *Schulte* и *Goens*<sup>55</sup> и поради тоа било предложено предвидената орално-хирушката интервенција да не се изведува за време на менструалното крвавење.

Овие откритија не биле потврдени од *Gersel-Pedersen*<sup>20</sup> којшто пронашол компарабилни фибринолитички активности во крвта и плунката кај жените оперирани за време на менструацијата и меѓу оние оперирани за време на другите денови од менструалниот циклус. Интересно било, дека оралните контрацептивни средства може да индуцираат повисоко ниво на фибринолитичка активност на плунката отколку кај жените со нормален менструален циклус, како и кај испитаниците од машкиот пол<sup>12,96</sup>. Опсежните податоци сепак не довеле до децидни заклучоци, но во согласност со познавањето на системските ефекти на оралните контрацептивни средства можно е истите да ја менуваат фибринолитичката активност во оралната средина. Фактите говорат за зголемената инциденција на алвеолитис кој бил забележан помеѓу жените кои што користеле орални контрацептивни сретства.

Во оваа студија рамномерно беа застапени двата пола. Испитаниците од женскиот пол од двете испитувани групи, како и од контролната група, не користеа антибеби таблети како контрацептивно средство, ниту пак примаа било каква хормонска терапија. Исто така беше исклучено постоењето на менструално крвавење во текот на изведувањето на интервенциите.

Анализата на средните вредности на *t-PA* и *PAI-1* кај двете групи испитаници, во периодот пред и по интервенциите покажаа сигнификантно значајни разлики во сите односи.

Висока статистичка сигнификантност ( $t = 3,29; p < 0.05$ ) покажа анализата на средните вредности на *t-PA* пред ( $4,43 \text{ ng/ml}$ ) и по ( $3,55 \text{ ng/ml}$ ) екстракцијата. Исто така, вредноста на *t-PA* по операцијата ( $4,26 \text{ ng/ml}$ ) е намалена во однос на вредноста пред ( $4,44 \text{ ng/ml}$ ) оперативната интервенција, но испитуваната релација не е статистички значајна ( $t = 0,09; p > 0.05$ ).

Средните вредности на *PAI-1* по екстракцијата ( $56.3 \text{ ng/ml}$ ) статистички се значајно намалени во однос на средната вредност на *PAI-1* пред ( $71,03 \text{ ng/ml}$ ) екстракцијата ( $t = 2,59; p < 0.05$ ). Исто така, средната вредностите на *PAI-1* по оперативните интервенции ( $82.57 \text{ ng/ml}$ ) е статистички значајно намалена во однос на вредностите пред ( $96,54 \text{ ng/ml}$ ) интервенцијата кај втората група, така што анализата покажува висока статистички сигнификантна разлика ( $t = 2,95; p < 0.01$ ).

Тестираните статистички разлики кај анализираниите средни вредности на *t-PA* и *PAI-1* кај испитаниците од првата група пред и по екстракциите со вредностите кај контролната група исто така, покажаа сигнификантни разлики.

Вредностите на *t-PA* пред (4,43 ng/ml) и по (3,55 ng/ml) екстракцијата статистички значајно се поголеми во однос на истите параметри кај контролната група (2,94 ng/ml), така што статистичката анализа покажа висока статистички сигнификантна разлика во сите релации, освен во односот *t-PA* - по I група / *t-PA* - контролна група, кога анализата покажа ниска статистички сигнификантна разлика ( $t = 2,21$ ;  $p < 0.05$ ).

Имено, постои висока статистички сигнификантна разлика ( $t = 4,26$ ) при анализата на вредностите на *t-PA* пред (4,43 ng/ml) екстракција кај испитаниците од првата група, во однос на вредностите на *t-PA* (2,94 ng/ml) кај контролната група. Вредностите на *t-PA* по (3,55 ng/ml) екстракцијата, кај испитаниците од првата група, во однос на контролната група (2,94 ng/ml) покажаа ниска статистичка сигнификантност ( $t = 2,21$  и  $p < 0.05$ ).

Вредностите на *t-PA* пред и по оперативната интервенција значајно се поголеми во однос на истите параметри кај контролната група, така што анализираниите разлики се сигнификантни во сите релации. Компарираните вредностите на *t-PA* пред (4,44 ng/ml) и по (4,26 ng/ml) оперативната интервенција кај испитаниците од втората група во однос на контролната група (2,94 ng/ml) покажаа висока статистичка сигнификантна разлика ( $t = 4,39$ ;  $t = 3,90$  и  $p < 0.01$ ).

Статистичката анализа на средните вредности на *PAI-1* пред и по интервенцијата, кај двете испитувани групи значајно се поголеми во однос на истите параметри кај контролната група, така што анализираниите разлики се сигнификантни во сите релации.

Споредбата на вредностите на *PAI-1* пред (71,03 ng/ml) и по (56,35 ng/ml) екстракции покажа статистички значајна разлика бидејќи истите се поголеми во однос на вредностите кај контролната група (13,26 ng/ml). Анализираниите разлики покажаа висока статистичка сигнификантност во сите релации ( $t = 7,89$ ;  $t = 6,60$  и  $p > 0.01$ ).

Анализата на средните вредности на *PAI-1* пред (96,54 ng/ml) оперативните интервенции во однос на средните вредности на *PAI-1* на контролната група (13,26 ng/ml) покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 12,2$  и  $p < 0.01$ ). Споредувајќи ги вредностите на *PAI-1* по (82,57 ng/ml) оперативните интервенции во однос на средните вредности на *PAI-1* на контролната група (13,26 ng/ml) добивме резултати кои укажуваат дека постои висока статистички сигнификантна разлика ( $t = 10,2$  и  $p < 0.01$ ).

Резултатите од спроведените статистички анализи несомнено укажуваат дека во текот на орално-хируршките интервенции, извршени кај првата и

втората испитувана група дошло до промени на вредностите на испитуваните параметри. Сепак, потребно е да се напомене, дека сите повисоки или пониски вредности на испитуваните параметри од фибринолизата, кај двете испитувани групи, не се енормно повисоки или пониски. Тие се во рамките на физиолошките, нормални граници.

Познато е дека при секоја состојба, пропратена со физичка траума и стрес, настануваат промени, најчесто пораст, на вредностите на ткивниот активатор на плазминогенот (*t-PA*). Во таа насока, како последица на повисоките вредности на *t-PA* пред интервенциите, настанува компензаторен пораст на *PAI-1*, кој има за цел да ја намали вредноста на ткивниот активатор на плазминогенот. Затоа, *PAI-1* има важна улога во регулацијата на фибринолизата и постоперативната тромбоза<sup>29</sup>.

При хируршките интервенции, најчесто настанува интраоперативен пораст на *t-PA*, а потоа и на *PAI-1*, со максимални вредности во текот на првите осум часа, постоперативно, и враќање на предоперативните вредности во вториот постоперативен ден<sup>97</sup>. Се смета дека, интраоперативниот пораст на *PAI-1* е во директна врска со оперативната траума, паралелно со порастот на *t-PA*. Порастот на *PAI-1* во текот на хируршките интервенции потекнува во најголем дел од количествата на *PAI-1* излучени од ендотелот, и делумно од тромбоцитите, додека пак, порастот на овој параметар во постоперативниот период има само тромбоцитно потекло<sup>81,82,87,95,101</sup>.

Во врска со овие наоди важно е откритието на *Modig*<sup>52</sup> во 1983 година за значително подобра фибринолитичка активност, поради значително опаѓање на вредноста на  $\alpha_2$ - антиплазминот, кај пациентите со оперативни интервенции.

Во клиничките испитувања на *Umino* и *cop*.<sup>97</sup> се анализираат наодите за настанатите промени на коагулацијата и фибринолитичката активност, кај пациенти со извршени екстензивни хируршки интервенции. Мерени се бројот на тромбоцитите, вредностите на фибриногенот, плазминогенот и плазмин - инхибиторниот комплекс во предоперативниот и постоперативниот период. Нивните резултати укажуваат дека оперативните интервенции во оралната и максилофацијалната хирургија се проследени со промени на именуваните параметри.

Наодите на *Shimada* и *cop*.<sup>81</sup> укажуваат дека хируршките интервенции значајно ги активираат факторите на коагулацијата и фибринолизата, така што промените перзистираат и во тек на следниот ден, со постепено нормализирање до седмиот ден, а најдоцна до две недели по хируршката интервенција.

Во наодите на истите автори, и *Tsuji* со *cop*.<sup>95</sup> се потврдува дека зголемените вредности на *tPA* и *PAI-1* може да послужат како најсензитивни маркери за виталната реакција на организмот кон хируршкиот стрес. Ваквите



наоди на цитираните автори се совпаѓаат со резултатите од испитувањата во овој труд.

*Pirson*-овиот коефициент на корелација ја покажува позитивната линеарна поврзаност помеѓу вредноста на *t-PA* и вредноста на *PAI-1*, пред и по интервенциите, како сериите со нумерички белези кај првата и втората група испитаници. Имено, изработените коефициенти зборуваат за постоење на *средно јака позитивна поврзаност* меѓу *t-PA* по и *PAI-1* по екстракции и оперативните интервенции, односно, порастот на *t-PA* е следен со пораст на вредноста на *PAI-1* пред и по интервенциите.

Современиот *Selye*-ев концепт (1976)<sup>33,49,77</sup>, за стресот ги анализира општите, неспецифични реакции на организмот. Тој заклучува дека општиот адаптациски синдром може да биде предизвикан од разни фактори (*инфекции, интоксикации, повреда, тешка физичка работа, ниска или висока температура, губење на крв, страв, болка и др.*). *Selye*<sup>33</sup> смета дека стресната реакција е секогаш иста, т.е. стереотипна, без разлика на тоа за каков стресор се работи. Секоја фаза на стресот е пропратена со биолошки модификации и прилично стереотипни и карактеристични клинички манифестации предизвикани со осцилации на регулаторните биолошки механизми, како што се: *артериска хипертензија или хипотензија, тахикардија, хипотермија и хипертермија, олигурија, хемоконцентрација, хиперлимфоцитоза, леукопенија, модификација на капиларната пропустливост, варијација на: гликемијата, алкалните резерви, хлорот, натриумот во крвта, итн*<sup>33,49</sup>.

Но, најсовремените истражувања<sup>33,56,77</sup>, сепак покажале дека стресните реакции не можат да се опишат како стереотипни промени и процеси. Новиот холистички, мулти и интердисциплинарен приод во проучувањето на стресот, именуван како *психо-неуро-ендокрино-имунологија* на стресот, кој се применува во последниве десетина години, сè повеќе ги објаснува сложените процеси и реакциите кои се одвиваат во текот на стресот. Повеќето автори<sup>33,49,56,77</sup>, се согласуваат во едно дека човечката психолошка, биолошка и социјална природа е единствена и неделива,. Затоа *стресот* најдобро и најточно може да се дефинира како *целосен психосоциобиолошки одговор на организмот кон дејство на било кои стресори кои ја загрозуваат неговата хомеостаза*.

Со стресот и емоциите се поврзуваат концептите кои на некој начин меѓу себе се прекриваат. Затоа се смета дека емоцијата е психичка димензија на стресот. Стресната реакција е поинтензивна доколку емоцијата е појака. Емоциите укажуваат на тоа колку некој настан е од централна, а колку од периферна важност за личноста. Неуровегетативниот, ендокриниот и имунолошкиот системи се чувствителни на емоционалните фактори. Постои голема индивидуална разлика на реагирањето дури и кај исти стресори, па и кон оние со ист интензитет. Затоа, со право се истакнува дека стресот е високо



персонализиран процес, односно процес кој е во зависност од психолошките карактеристики на личноста.

*Raikkonen и сор.*<sup>65</sup> го испитувале ефектот на хроничниот стрес во однос на нивото на *t-PA* и *PAI-1* кај 69 здрави мажи, во средна возраст. Наодите ја потврдуваат хипотезата дека хроничниот стрес создава промени во фибринолитичкиот систем и сугерира дека дебелината, нивото на инсулинот и триглицеридите се во многу блиска корелација со фибринолитичките параметри, односно зголемена синтеза на *t-PA* и *PAI-1*.

Поврзаноста меѓу централниот механизам и срцевата функција, во одговорот на стресот датира од *Cannon*-овите класични студии од 1920 година и таа врска тој ја нарекол мозочен систем на одбрана ("*cerebral defens system*"). Кога организмот согледува ново предизвикување, се активира одговор на приправност. Во првата фаза "*синдромот на општа адаптација*" одбрамбениот систем е мобилизиран, при што настапува катаболична состојба, хиперреактивност на надбубрежниот кортекс и медула. *Cannon* тоа го нарекува подготвеност за *борба или бегство (fight or flight)* од него, бидејќи организмот е подготвен активно да го совлада предизвикувањето или да побегне. За време на периодот на приправноста, координираните промени на вегетативниот нервен систем доведува до зголемен срцев индекс, усмерувајќи го крвотокот кон напречно пругастите мускули. Ослободениот норадреналин од нервус симпатикус до срцето, како и адреналинот во крвта од медулата на надбубрежната жлезда, предизвикуваат зголемен пулс (*позитивна хронотропност*), како и контрактилност на миокардот (*позитивна инотропност*)<sup>56,77</sup>. Симпатичните холинергични влакна, инаку во мир неактивни, ослободуваат неуротрансмитери при првата фаза на одбрамбениот одговор и го зголемуваат крвотокот кон скелетните мускули. Во текот на интензивна, динамична состојба тоа зголемување може да биде од 10-18 пати во однос на вредностите при мирување.

Во наведените испитувања на овој труд, од прикажаните резултати и дистрибуции на средните вредности на систолниот и дијастолниот крвен притисок, кај првата и втората група испитаници, некои поголеми разлики не се забележани.

Кај двете испитувани групи пред интервенцијата, по анестезијата, во тек и на крајот на екстракциите и оперативните интервенции, анализата на средните вредности на систолниот притисок не покажа статистичка значајна разлика, и тоа во сите анализирани релации; додека средните вредности на дијастолниот притисок кај двете испитувани групи покажаа статистичка значајна разлика и тоа во одделни анализирани релации.

Корелацијата на средните вредности на систолниот притисок пред (16,59 kPa), по анестезијата (16,59 kPa), во тек (16,78 kPa) и по екстракциите

(16,3 kPa) кај првата група испитаници, како целина на четири компоненти се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 2.49$  и  $p < 0.47$ ). Корелацијата на средните вредности на систолниот притисок пред (16,58 kPa), по анестезијата (16,68 kPa), во тек (16,7 kPa) и по интервенциите (16.29 kPa) кај втората група испитаници, како целина на четири компоненти исто така се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантна разлика ( $Chi.Sqr = 3.29$  и  $p < 0.34$ ).

Анализата на средните вредности на дијастолниот притисок пред (10,66 kPa) интервенцијата и по анестезијата (11,26 kPa) кај првата група испитаници покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 2,76$  и  $p < 0.01$ ). Истата анализата кај втората група испитаници покажа статистички сигнификантна значајност ( $t = 2,25$  и  $p < 0.05$ ).

Корелацијата на вредностите на дијастолниот притисок на првата група испитаници и тоа пред интервенцијата (10,66 kPa), по анестезијата (11,26 kPa), во тек (11,37 kPa) и по интервенцијата (10.8 kPa) како целина на четири компоненти, покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 5.79$  и  $p < 0.12$ ).

Анализата на разликата на средните вредности од дијастолниот притисок кај втората група испитаници со оперативни интервенции, и тоа пред (10,81 kPa), по анестезијата (11,27 kPa), во тек (11,52 kPa) и по интервенцијата (11,08 kPa) како целина на четири компоненти се разликува и покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 4.24$  и  $p < 0.23$ ).

Во нашето испитување покрај крвниот притисок, беше проследен и пулсот кај двете испитувани групи и тоа пред интервенцијата, по анестезијата, во текот и на крајот на интервенциите. Анализата на средните вредности на пулсот покажа значајна статистичка разлика и тоа во поедини анализирани релации.

Пулсот пред интервенција (83,8 удари / мин.) кај пациентите од првата група, покажа значајна статистичка сигнификантност ( $t = 4,33$  и  $p < 0.01$ ) и се разликува во однос на вредностите кај контролната група (75,75 удари / мин.). Во релациите пред интервенција / по анестезија; по анестезија / во тек на интервенција; и во тек на интервенција / по интервенција анализата покажа статистички незначајна разлика.

Испитаната корелација на вредностите на пулсот пред, по анестезија, во тек и по интервенција како целина на четири компоненти, покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 7.63$  и  $p < 0.054$ ).

Пулсот пред интервенцијата (81,8 удари / мин.) кај пациентите од втората група покажа висока статистичка сигнификантност ( $t = 3,39$  и  $p < 0.01$ ) и се разликува во однос на вредностите кај контролната група (75,75 удари / мин.). Додека, во релациите пред интервенцијата / по анестезија; по анестезија / во тек на интервенција; и во тек на интервенција / по интервенција анализата

покажа статистички незначајна разлика. Но, корелацијата на вредностите на пулсот пред интервенција, по анестезија, во тек и по интервенција како целина на четири компоненти, покажа значајна статистичка сигнификантност ( $Chi.Sqr = 7.63$  и  $p < 0.054$ ).

Мерењата на крвниот притисок и пулсот беа направени со цел да се објективизира присуството на стравот и болката како можни причинители за промените на овие витални параметри. Од тие причини присуството на стравот и болката беа следени пред интервенцијата, по аплицираната анестезија, во текот на интервенцијата, како и на крајот на интервенцијата.

Стресот, болката, физичките вежби, инјектирањето адреналин или венската оклузија се одамна познати како состојби кои резултираат со сигнификантно зголемување на нивото на активаторите на *PLG*. Индикативен е наодот дека во нормалната плазма во состојба на мирување, поголемиот дел или целокупниот *t-PA* е присутен во комплекс со *PAI-1*. Стимулациите како што се стресот и физичките активности, доведуваат до ослободување на *t-PA*, така што *t-PA* тогаш слободно циркулира и привремено го спречува капацитетот на *PAI-1*.

Корелацијата на податоците за присуството, односно отсуството на стравот кај испитаниците од првата и втората група покажа коефициенти кои укажуваат, дека не постои значајна разлика за присуството на страв пред и во текот на екстракцијата и оперативните интервенции кај двете испитувани групи ( $Chi Sqr.=1.74$  и  $p>5$ ;  $Chi Sqr.=0.00$  и  $p=1$ )

Анализите на податоците за присуството на болката пред интервенција / по анестезија / во тек на интервенција кај првата и втората група испитаници во прикажаните дистрибуции, покажаа дека во повеќето релации не постои статистички значајна разлика.

Позитивните корелации на одделните соодноси за присуството на болката во текот на интервенциите беше резултат на присутна слаба болна осетливост кај некој од пациентите. Слабата болка беше застапена почесто кај втората група испитаници со оперативни интервенции. Истото, сепак, се должи на личните искази кои се респектирани, како такви се нотирани и автентично прикажани.

Сите дефиниции за болката укажуваат дека болката претставува комплексен феномен составен од сензитивни искуства кои вклучуваат: време, простор, интензитет, емоции, препознавање и мотивација.

Во секој случај, таа е непријатен феномен квалификуван од секој индивидуално, феномен кој не може точно да се дефинира, идентификува, измери, како и да се обсервира. Во тој контекст е и исказот на *McCaffery (1980)*<sup>49</sup> кој потенцира дека болката е нешто сосема лично и секој, само за себе, може да каже што е болка.

*Величковски и Јанев*<sup>98</sup> ја подржуваат констатацијата на *Gregg* дека болката е субјективно чувство, т.е. доживување со непријатен квалитет, психолошки условено.

Болката е контрадикторна и парадоксална мистерија, непријатно сензорно - емоционално искуство кое е предизвикано од вистинско или потенцијално, можно оштетување на ткивото, или пак, оштетување кое може да се доведе во врска со него<sup>63,89</sup>.

Кога се зборува за болката коректно, потребно е да се напомене дека болката произлегува од личните емоции, најчесто предизвикани од некоја стимулација, отколку за вистинска реакција на пациентот, на болка<sup>13</sup>. Болката претставува лично искуство и зависи од културното и едукативното ниво на личноста, согледувањето на ситуацијата, како и од други фактори кои се исклучително сврзани со конфигурацијата на личноста<sup>13,63,89</sup>.

Повеќе автори<sup>35,74,75,76,82,101</sup>, си поставиле за цел да го испитаат влијанието на стресот, болката и оперативната траума, преку следење на виталните параметри и нивото на одделни компоненти на системот на коагулација и фибринолиза.

Со изработените анализи на параметрите од реализираните контролни прегледи во текот на 24, 48 часа и седум дена добивме резултати кои покажуваат статистичка сигнификантна разлика во одделни релации.

Коефициенти на корелација одредени се со *Friedman*-овиот (*Chi.Sqr*), *Pirson*-овиот и *Spearman*-овиот тест на корелација. Преку нив јасно се покажува дека вредностите на испитуваните параметрите на фибринолитичкиот систем (*t-PA* и *PAI-1*) по извршените интервенции делувале врз појавата на одделни параметри од контролните прегледи ( едем, хематом , алвеолитис, болка).

Анализите на податоците за појавата на едем кај првата група испитаници со екстракции и втората група со оперативни интервенции, во сите релации покажаа разлика со статистички сигнификантна значајност. Корелацијата за присуството на едем, како целина од три компоненти, испитувано во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена од интервенциите, покажа статистички значајна разлика кај двете испитувани групи ( $p < 0,01$ ).

Анализата на податоците за присуство на хематом кај првата група испитаници со екстракции во сите релации не покажа значајна разлика.

Присуството на хематом кај втората група испитаници со оперативни интервенции покажа високо статистички сигнификантна разлика ( $p < 0,01$ ) во релацијата 24 часа / 48 часа.

Корелацијата за присуството на хематом, како целина од три компоненти, испитувано во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена од интервенциите, покажа статистички значајна разлика ( $p < 0,01$ ) кај втората испитувана група.

Присуството на болката во текот на првите 24 часа / 48 часа / 7 дена по

екстракцијата, како целина на три компоненти, покажа високо статистичка сигнификантност групи ( $p < 0,01$ ). Додека, анализата на податоците за присуство на болката испитувано како целина на три компоненти во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена по оперативните интервенции, не се разликува значајно ( $p > 0,05$ ).

Корелацијата на податоците за присуството на клиничка слика на алвеолитис кај првата група испитаници испитувано како целина од три компоненти, во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена по екстракцијата, покажа високо статистичка сигнификантност ( $p < 0,01$ ).

Анализирајќи ги разликите за присуството на алвеолитот, како целина од три компоненти, испитувано во релацијата 24 часа / 48 часа / 7 дена по оперативните орално хируршки интервенции, исто така покажа висока статистичка сигнификантна разлика ( $p < 0,01$ ).

Нашите наоди за присуството на едемот, хематомот и денталниот алвеолитис во периодот по извршените интервенции, јасно зборуваат дека постои корелација на истите со вредностите на најсензитивните маркери на фибринолитичкиот систем ( $t\text{-Pa}$ ,  $PAI\text{-}1$ ), па и со присуството на стресот и минималната болна осетливост, при некои од испитаниците од двете групи.

Во периодот по извршените интервенции, кај сите пациенти од двете испитувани групи, не беше забележано продолжено крвавење, што беше потврдено при контролните прегледи. Ваквиот наод сметаме дека е разбирлив бидејќи испитаниците беа здрави индивидуи, а интервенции беа внимателно извршени.

Хемостазата во човековиот организам, како што е предходно нагласено, бише дефинирана како баланс меѓу фибринската депозиција и фибринската резолуција.

Биолошките компоненти кои ѝ стојат на располагање на хемостазата во усната празнина се исти како и оние во другите делови на телото, иако биолошкото "сценарио" се разликува од состојбата во другите ткива, поради присуството на надворешната средина. Бидејќи оваа надворешна средина содржи плазминоген и активатори на плазминогенот, и во присуство на фибринот, можно е да биде иницирана оралната фибринолиза.

Овие податоци одат во прилог на фактот дека фибринскиот депозит во усната празнина може да биде самостоен и раздвоен од активарањето на фибринолитичкиот процес на крвта, но исто така и од активаторите на плазминогенот во оралната средина<sup>86</sup>. Затоа, овие сознанија ѝ придаваат сигнификантна улога на оралната фибринолиза за развој на можна постхируршка хеморагија кај здрави индивидуи.

***ЗАКЛУЧОК***

---

## 8. ЗАКЛУЧОК

Со испитувањата кои ги направивме кај здравите испитаници, добивме податоци за периекстракциониот и периоперативниот период на орално-хируршки интервенции. Добиените резултати, нивната статистичка анализа и пресметувањето на коефициентите на корелација претставуваат обработени вредности на испитуваните параметри од клиничките и параклиничките испитувања.

Анализата овозможи попрецизно да се определи фибринолитичката активност на крвта во текот на орално-хируршките интервенции и да ги изведеме следниве заклучоци:

1. Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз хемостазата и тоа преку влијанието врз носителите на целулараната и хуморалната хемостаза, важни како паралелни учесници со фибринолитичкиот систем.
2. При изведувањето на орално-хируршки интервенции, утврдени се квалитативни и квантитативни промени на тромбоцитите, верифицирано е статистички значајно намалување на нивниот бројот ( $p < 0,01$ ) и нивна зголемена агрегација со *ADP* ( $p < 0,05$ ).
3. Хуморалната хемостаза, во текот на орално-хируршките интервенции покажа активирање, кое се гледа во продолжените коагулациони времиња, кои доведуваат до ангажирање и делумно истрошување на авторегулаторните механизми. Вредностите на продолженото тромбинското време укажуваат дека настапило транзиторно нарушување, а опоравувањето сепак настапува брзо и правовремено.
4. Орално-хируршките интервенции имаат влијание врз фибринолизата со ослободување на проактиваторите и инхибиторите на фибринолитичкиот систем.
5. Висока сигнификантна статистичка разлика во однос на тестот на венска стаза ( $p < 0,01$ ), покажа зголемени вредностите на проактиваторите на фибринолизата по извршените интервенции кај двете испитувани групи, што се должи на зголемено ослободување од ендотелот на крвните садови, а укажува за фибринолитичкиот капацитет и можно оштетување на ендотелот на крвните садови во текот на интервенциите.



6. Специфичниот и селективниот имуноензимски тест на фибринолитичката активност покажа зголемени вредности на *t-Pa* пред интервенциите во однос на вредностите кај контролната група, и извесно намалување по орално-хируршките интервенции (висока статистички сигнификантна разлика -  $p < 0,01$ ). Овие вредности корелираат со зголемените вредности на *PAI-1*, што укажува за компензаторно зголемување на *PAI-1*, ослободен од ендотелот, со цел да се неутрализираат зголемените вредности на ослободениот *t-Pa*. Компонентите на фибринолитичкиот систем покажаа умерена и средно јака меѓусебна позитивна корелација.
7. Со респект кон современите сознанија, посочените параметри на фибринолитичкиот систем, *t-Pa* и *PAI-1*, како најсензитивни маркери за виталната реакција кон хируршкиот стрес на, а детерминирани во на шето испитување, сметаме дека дадовме одговор на поставените цели, со изработката на клиничката проценка на фибринолитичката активност на крвта, при орално-хируршките интервенции.
8. Од вредностите на испитаните витални параметри, крвениот притисок и пулсот, како и од податоците за присуство на стравот и болката пред и во текот на извршените интервенции, се доби јасна слика за стресната реакција кај нашите испитаници. Промените на вредностите на дијастолниот крвен притисок и пулсот ја потврдуваат психичката димензија на орално-хируршките интервенции.
9. Корелација на параметрите од фибринолитичкиот систем со параметрите од контролните прегледи (*едемот, хематомот, алвеолитот*), кај двете испитувани групи, оди во прилог на поставената хипотеза дека постои корелација помеѓу вредностите на *t-Pa* и *PAI-1* по интервенциите, од една страна, и тежината на клиничката слика на постекстракциониот и постоперативниот период, од друга страна.
10. Имајќи го предвид различниот индивидуален одговор на испитаниците во текот на интервенциите, како и од утврдените резултати од нашето испитување, може да се заклучи и потенцира дека се наметнува потреба од продлабочена интердисциплинарна соработка со специјалистите-коагулационисти, воедно и како императив за идни поопсежни и подлабоки испитувања за прашањата од хемостазата што би биле предмет на следни истражувања.

*ЛИТЕРАТУРА*

---

## 9. ЛИТЕРАТУРА

1. **Asakai R**, Chung DW, Davie EW, Seligsohn U. Factor XI deficiency in Ashkenazi Jews in Israel. *N Engl J Med* 1991; 325(3): 153 - 8.
2. **Attivissimo LA**, Lichtman SM, Klein I. Acquired von Willebrand's syndrome causing a hemorrhagic diathesis in a patient with hypothyroidism. *Thyroid*. 1995; 5 (5): 399 - 401.
3. **Baldin C**, Bedeschi G, Beltrame M, Storti E. Sull'impiego di colla di fibrina umana (Tissucol) in odontostomatologia. *G Stomatol Ortognatodonzia* 1985; 4(2): 69 -75.
4. **Bartlett J**, Sweeney J, Sadowsky D. Exodontia in combined factor V and factor VIII deficiency. *J Oral Maxillofac Surg* 1985; 43: 537 - 9.
5. **Bartowsky SB**, Heczko P B, Lisiewicz J, Dorozynski J, Kurek M. Combined treatment with antibiotic, heparin and streptokinase - a new approach to the therapy of bacterial osteomyelitis. *J Craniomaxillofac Surg* 1994; 22 (3): 167 - 76.
6. **Berliner S**, Horowitz, Martinowitz U, Branner B, Seligsohn U. Dental Surgery in patients with severe factor XI deficiency without plasma replacment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1992; 4: 465 - 8.
7. **Betts JN**, Makowski G, Shen Y, Hersh VE. Evaluation of topical viscous 2% lidocaine jelly as an adjunct during the management of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 1140 - 4.
8. **Biggs R**. Human blood coagulation, homeostasis and thrombosis. Black well Scientific Publication, 1 Ed, Oxford, 1972.
9. **Billio A**, Pescosta N, Rosanelli C, Amaddii G, Fontanella F, Coser P. Successful short - term oral surgery profilaxis with rFVIIa in severe congenital factor VII deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8: 249 - 50.
10. **Bloom AL**, Thomas DP. Hemostasis and Thrombosis. Charchill Livingstone, 1 Ed., Edinburg - London - Melburne - New York , 1981.
11. **Bonnine FL**. Effect of chlorhexidine rinise on the incidense of dry socket in impaced mandibular third molar extraction sites. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79: 154 - 8.

12. **Catelani JE**, Harvey S, Ericksin SH, Cherkin D. Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis). *J Am Dent Assoc* 1980; 101 (5); 777-80.
13. **Cenić D**, Lekić D. *Patofiziologija bola. Medicinska knjiga, Beograd, 1994; 51-2, 82.*
14. **Chapnik P**, Diamond LH. A review of dry socket: A double-blind study on the effectiveness of clindamycin in reducing the incidence of dry socket. *J Can Dent Assoc* 1992; 58 (1): 43 - 52.
15. **Cohen M**, Slmecek J. Effects of gender-related factors on the incidence of localized alveolar osteitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 79 (4): 416 - 22.
16. **Gallus AS**, Chooi CC, Konetschnik F, Goodall KT. Oral contraceptives and surgery: reduced antitrombin antifactor Xa levels without postoperative venous thrombosis in low-risk patients. *Thromb Res* 1984; 35 (5): 513 - 26.
17. **Gavotto AC**. Interactions of prostaglandin E1, bradykinin and histamine and the increase of plasma fibrinogen in rats. *Prostaglandins* 1985; 30 (5); 879 - 86.
18. **Gregory EW**, Schaberg SJ. Experimental use of fibrin sealant for skin graft fixation in mandibular vestibuloplasty. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44 (3):171 - 6.
19. **Gersel-Pedersen N**. Fibrinolytic activity of salivary euglobulin fractions precipitated at pH 5.9 or 6.4 before and after mixing with blood. *Int J Oral Surg* 1980; 9 (3): 190 - 7.
20. **Gersel-Pedersen N**. Fibrinolytic activity of blood and saliva before and after oral surgery. *Int J Oral Surg* 1981; 10(1): 114 - 21.
21. **Glueck CJ**, McMahon RE, Bouquot JE, Stroop D, Tracy T, Wang P, Rabinovich B. Thrombophilia, hypofibrinolysis, and alveolar osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81 (5): 557 - 66.
22. **Glueck CJ**, McMahon RE, Bouquot JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang P. A preliminary pilot study of treatment of thrombophilia and hypofibrinolysis and amelioration of the pain of osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85 (1): 64 - 73.

23. **Grant PJ.** *Hormonal regulation of the acute haemostatic response to stress. Blood Coagul Fibrinolysis* 1990; 1(3): 299 - 306.
24. **Grant PJ, Medcalf RL.** *Hormonal regulation of haemostasis and the molecular biology of the fibrinolytic system. Clin Sci* 1990; 4: 3 - 18.
25. **Grant PJ.** *The fibrinolytic system in health and disease. Thrombosis* 1992; 2:12 - 9.
26. **Grignani G, De Rysky C.** *Diatesi emorragiche e chirurgia odontostomatologica. Minerva Stomatol* 1990 ; 39 (10): 789 - 96.
27. **Gruppo R, Glueck CJ, McMahon RE, Bouquot JE, Rabinovich B, Becker A, Tracy T, Wang P.** *The pathophysiology of alveolar osteonecrosis of the jaws: anticardiolipin antibodies, thrombophilia, and hypofibrinolysis. J Lab Clin Med* 1996; 127 (5): 481 - 8.
28. **Herold J, Falwort MA.** *Disseminated intravaskular coagulopathy presenting as a bleeding tooth socket. Br Dent J* 1994; 177 (1): 21 - 2.
29. **Hoffmann R.** *The trombo-embolic risk in surgery. Hepatogastroenterology* 1991; 38 (4): 272 - 8.
30. **Hooley RJ, Golden PD.** *The effect of polylactic acid granules on the incidence of alvolar osteitis after mandibular third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 279 - 83.
31. **Јанев Ј.** *Примена на "Емех"-от во оралната хирургија. Макед Стomat Преглед* 1978; 2 (4): 385 - 7.
32. **Jespersen J.** *Pathophysiology and clinical aspects of fibrinolysis and inhibition of coagulation. Danish Med Bulletin* 1988; 35: 1 - 33.
33. **Kaličanin P, Lečlć - Toševski D.** *Knjiga o stresu. Medicinska knjiga, Beograd,* 1994: 14 - 8, 55 - 70.
34. **Kamat GS, Michelson DA et al.** *Fibrinolysis Inhibits Shear Stress - Induced Platelet Aggregation. Circulation* 1995; 92 (06): 1399 - 1407.
35. **Kehlet H.** *The stress respons to surgery: release mechanisms and the modifying effect of pain relief. Acta Chir Scand Suppl* 1989; 550: 22 - 8.

36. **Костовска БС.** Дијагностичко и прогностичко значење на проактиваторите на фибринолитичкиот систем во дефинирањето на тромбофиличните состојби, (докторска дисертација). Медицински Факултет, Скопје, 1994.
37. **Kostovska S, Dzhekova-Stojkova S, Dejanov I, Krstevska M.** Plasminogen activator inhibitor-1 in relation to lipid metabolism in deep venous thrombosis. 10-th IFCC, 12-th SFBC, European Congress of Clinical Chemistry (Abstract book) - Nice, 1993; 444.
38. **Kostovska S, Lazova D, Dejanov I, Damevska O.** PAI-1 AG with deep and superficial venous thrombosis with Elisa method. Balkan Journal of Clinical Laboratory, (Abstract book) - Belgrade, 1995; 59.
39. **Костовска С.** Хемостаза, во *Никодиевиќ Б. и сор., Современа дијагностика и терапија во медицината - 2000 - (прирачник за лекари), Медицински факултет, Скопје, 2000; 213 - 24.*
40. **Kweider M, Lowe GD, Murrau GD, Kinane DF, McGowan DA.** Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993; 38 (3): 73 - 4.
41. **Lasaridis N, Merten A.** Experiences from the use of Fibrinkleber in oral and maxillofacial surgery. *Hell Stomatol Chron* 1989; 33 (1): 45 - 5.
42. **Leebeek FW, Stibbe J, Knot EA, Kluft C, Gomes MJ, Beudeker M.** Mild haemostatic problems associated with congenital heterozygous alpha2-antiplasmin deficiency. *Thromb Haemost* 1988; 59 (1): 96 - 100.
43. **Lucas ON, Albert TW.** Epsilon aminocaproic acid in hemophiliacs undergoing dental extractions: a concise review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51(2): 115-20.
44. **Manabe M, Tsujimaki M, Kakuta S, Nagumo M.** Acquired factor X deficiency: An experience with multiple tooth extraction. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 922 - 4.
45. **Mannucci PM. et al.** Activation of the coagulation cascade after infusion of a factor XI concentrate in congenitally deficient patients. *Blood* 1994; 84 (4): 1314 -9.
46. **Martinowitz U, Schulman S.** Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb-Haemost.* 1995 Jul; 74 (1): 486 - 92.

47. **Masuck R**, Klammt J. Zur Role der Fibrinolyse bei der Pathogenese der Alveolitis nach Zahnextraction. Vorlaufige Mitteilung. Dtsch Stomatol 1991; 41 (8): 295 - 6.
48. **Matthew IR**, Browne RM, Frame JW, Millar BG. Tissue response to a haemostatic alginate wound dressing in tooth extraction sockets. Br J Oral Maxillofac Surg 1993; 31 (3): 165 - 9.
49. **McCance K**, Huether S. Pathophysiology, Thr Biologic Basis for Disease in adults and Chidren. Mosby, II ed. St. Louis, Baltimor, Boston, Chicago, London, Madrid, Philadelphia, Sydney, Toronto, 1994.
50. **McDonough RJ**, Nelson CL. Clinical implications of factor XII deficiency. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1989; 68 (3): 264 - 6
51. **Miller RD**. Anesthesia, Churchill Livingstone, II ed. New Jork - Melburne, 1988.
52. **Modig J**. Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vien thrombosis. Acta Chir Scand Suppl 1989; 550: 119 - 24.
53. **Mohajder M**, Braus DF, Myers A, Shermet R, Krauss JK. CT - stereotactic fibrinolisis of spontanous intracerebral hematomas. Neuro Surg Rev 1992; 15 (2): 105 - 10.
54. **Moller JF**, Petersen JK. Efficacy of a fibrin sealant on healing of extraction wounds Int J Oral Maxillofac Surg 1988; 17 (2): 142 - 4.
55. **Moser K**, Stein M. Fibrinolysis and venous thromboembolism. Chicago, Year Book Medical Publisher 1973.
56. **Nazzaro P**. Stress response and high blood pressure. Mosby - Wolf Medical Communication, London, 1996.
57. **Niemi TT**, Kuitunen AH, Vahtera EM, Rosenberg PH. Haemostatic changes caused by i.v. regional anaesthesia with lignicain. Br J Anesth 1996; 76(6): 822-8.
58. **Nitzan DW**. On the genesis of "dry socket". J Oral Maxillofac Surg 1983; 41 (11): 706 - 10.



59. **Ogura N**, et al. Effect of *Campylobacter rectus* LPS on plasminogen activator - plasmin system in human gingival fibroblast cells. *J Periodontal Res* 1995; 30 (2): 132 - 40.
60. **Peerschke EI**. Platelet membrane alterations induced by the local anesthetic dibucain. *Blood* 1986; 68 (2): 463 - 71.
61. **Pélisser A**, Arnault N, Pélisser-Gele B. Hemorragies d'origine dentaire: les techniques locales d'hémostase. *Actual Odontostomatol Paris* 1990;44(170):307-22.
62. **Petersen JK**. Clinical experience in oral surgery with human fibrin sealant. *Int Dent J* 1985; 35 (4): 277 - 9.
63. **Петерсен JK**, Милгром П. Профилакса и терапија на болката во максилофацијалното подрачје. *НИП Студентски збор, Скопје, 1995; 15.*
64. **Pocker ID**, Reade PC, Cook RM. Factor XI deficiency disclosed following haemorrhage related to a dental extraction. *Aust Dent J* 1990; 35 (3): 258 - 60.
65. **Raikkonen K**, Lassila R, Keltikangas-Jarvinen L, Hautanen A. Association of chronic stress with plasminogen activator inhibitor-1 in health middle-age men. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 1996 ; 16 (3): 363 - 7.
66. **Ragsdale CG**, Arend WP. Characteristics of fibrinolytic enzyme release from human monocytes. *Clin Exp Immunol* 1981; 46 (1): 214 - 24.
67. **Rakocz M**, Lavie G, Martinowitz U. Glanzmann's thrombasthenia: the use of autologous fibrin glue in tooth extractions. *ASDC J Dent Child* 1995; 62(2): 29 - 31.
68. **Ramström G**, Blombak M, Edberg N, Johansson H, Ljungberg B, Schulman S. Oral surgery in patients with hereditary bleeding disorders. A survey of treatment in the Stockholm area (1974-1985). *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18(6): 320 -2.
69. **Ratnoff O**, Forbes Ch. *Disorders of Hemostasis*. 2nd ed. Philadelphia, London, Toronto, Motreal, Sydney, Tokio, 1991.
70. **Rodeghiero F**, Castaman G, Mannucci PM. Clinical indications for desmopressin (DDAVP) in congenital and acquired von Willebrand disease. *Blood-Rev* 1991; 5(3): 155 - 61.

71. **Rogerson KC.** Hemostasis for dental surgery. *Dent Clinic N Amer* 1995; 39 (3): 649 - 62.
72. **Roggia S, Albera G, Curioni L, Moniaci D.** Tecnica fotocoagulativa a raggi infrarossi nella prevenzione delle complicanze emorragiche in odontostomatologia. *Minerva - Stomatol* 1990; 39 (1): 63 - 7.
73. **Rosenfeld BA, Faraday N, Campbell D, Dorman T et al.** Preoperative platelet reactivity and the effects of clonidine. *Anesth* 1993; 79 (2): 255 - 61.
74. **Rosenfeld BA, Nguyen ND, Sung I, Faraday N.** Neuroendocrine stress hormones do not recreate the postoperative hypercoagulabile state. *Anesth Analg* 1998; 86(3): 640 - 5.
75. **Sakata Y, Morimoto A, Murakami N.** Effects of electrical stimulation or local anesthesia of the rabbit's hypothalamus on the acute phase response. *Brain Res Bull* 1993; 31 (3 - 4): 287 - 92.
76. **Saulnier J, Conrad J, Horellou MH, Schuhmann C, Samama M.** Modifications de l'activite fibrinolytique en chirurgie odonto-stomatologique: role du stress. A propos de 94 observations. *Ann Chir* 1980; 34 (4): 290 - 6.
77. **Savić Č, Belkić K.** Centralni mehanizmi stresa i kardiovaskularni odgovor. *Savremena administracija, Beograd*, 1995: 3 - 4, 20 - 2.
78. **Seguin P, Beziat JL, Cros P, Bouillot A, Freidel M.** Interet du Tissucol en stomatologie et chirurgie maxillo-faciale. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1985; 86(3): 189 - 91.
79. **Schroeder S, Krupp M, Tierney L, McPhee S.** *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Appelton & Lange, California, 1989.
80. **Sharma CP, Hari PR.** The effect of anesthetics and analgesic on protein adsorption, platelet adhesion, and plasma recalcification time of blood-polymer interface. *Artif Organs* 1991; 15 (6): 498 - 502.
81. **Shimada M, Matsumata T, Yamamoto K, Itasaka H, Taketomi A, Sugimachi K.** Initiation of a fibrinolytic system in hepatic resection: the roles of tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1. *Surg Today* 1994; 24(9): 780 - 4.

82. **Shinohara M**, Kurokawa H, Yoshihava Y, Kokubu S. et al. Responses to surgical stress in blood coagulation and fibrinolysis, platelet counts and thromboxane B2 after esophageal cancer operation. *Rinsho Byori* 1997; 45 (2): 179 - 84.
83. **Shira BR**. Epsilon aminokaproic acid in hemophiliacs undergoing dental extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981; 51 (2): 115 - 20.
84. **Sindet-Pedersen S**, Stenbjerg S. Effect of local antifibrinolytic treatment with tranexamic acid in hemophiliacs undergoing oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44 (9): 703 - 7.
85. **Sindet-Pedersen S**, Gram J, Jespersen J. Characterization of plasminogen activators in unstimulated and stimulated human whole saliva. *J Dent Res* 1987; 66( 6): 1199 - 203.
86. **Sindet-Pedersen S**. Haemostasis in oral surgery - the possible pathogenetic implications of oral fibrinolysis on bleeding. *Experimental and clinical studies of the haemostatic balance in the oral cavity, with particular reference to patients with acquired and congenital defects of the coagulation system. Dan Med Bull* 1991; 38(6): 427 - 43.
87. **Sprengers ED**, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. *Blood* 1987; 69: 381 - 7.
88. **Stajčić Z**, Baklaja R, Elezović I, Rolović Z. Primary wound closure in haemophiliacs undergoing dental extractions. *J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18:14-16.
89. **Stajčić Z**. *Anatomska osnova orofacijalnog bola* u Todorović Lj, Petrović V, Avramović K, Stajčić Z. *Anestezija u stomatologiji. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1990; 13.*
90. **Svajhler T**, Knezevic G. Utjecaj anestezije na pojavu postekstrakcijskih komplikacija. *Acta - Stomatol - Croat* 1990; 24 (4): 241 - 51.
91. **Takahashi Y**, et al. Hereditary partial deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 associated with a lifelong bleeding tendency. *Int J Hematol* 1996; 64 (1): 61 - 8.
92. **Tanimura LK**, Weddell JA , McKown CG, Shapiro AD, Mulherin J. Oral management of patient with a plasminogen activator inhibitor (PAI-1) deficiency: case report. *Pediatr Dent* 1994; 16 (2): 133 - 5.

93. **Tsay W**, Shen MC. Experience of desmopressin (DDAVP) administration in patients with congenital and aquired bleeding disorders. *J Formos Med Assoc* 1992; 91 (10): 962 - 9.
94. **Tsuda H**, Mizuno Y, Hara T, Ohtsuki T, Ueda K, Matsuzaki K, Watanabe T. A case of congenital factor V deficiency combined with multiple congenital anomalies: successful management of palatoplasty. *Acta - Haematol.* 1990; 83 (1): 49 - 52.
95. **Tsuji K**, Eguchi Y, Kodama M. Postoperative hypercoagulable state followed by hyperfibrinolysis related to wound healing after hepatic resection. *J Am Coll Surg* 1996; 183 (3): 230 - 8.
96. **Turcotte JY**. L'aveolite, qu'en est- il aujourd'hui. *J Can Dent Asssoc* 1997; 63 (3): 206 - 10.
97. **Umino M**, Ohwatari T, Masuda T, Kubota Y. Effects of extensive oral surgery and hemorrhage on coagulation and fibrinolysis. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51 (5): 499 - 505.
98. **Величковски Б**, Јанев Ј. Орофацијални болни синдроми во Богдановски И, Накова М, и сор. За стоматолошката болка. *Стоматолошки Клинички Центар, Скопје, 1998; 83 - 100.*
99. **Verstraete M**. Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29 (3): 236 - 61.
100. **Vogel C**. Verhalten des fibrinstabilisierenden Gerinnungsfaktors XIII bei Nachblutungen nach Zahneextraktionen. *Dtsch Zahnarztl Z* 1980; 35 (1): 137 - 8.
101. **Watzke I**, Watzke H. Thromboembolic risk factors in patients undergoing maxillofacial surgery for malignancies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67(2): 137 - 40.
102. **Wepner F**, Fries R, Platz H. The use of the fibrin adhesion system for local hemostasis in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40 (9): 555 - 8.
103. **Wittkamp AR**. Fibrin glue as cement for HA - granules. *J Craniomaxillofac Surg* 1989; 17 (4): 179 - 81.